Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON
P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · L. BREITENECKER-WIEN
J. DANTIN-GALLEGO-MADRID · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM
L. J. GOLDWATER-NEW-YORK · L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN
A. GRUT-KOPENHAGEN · ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-HEIDELBERG
D. KARAJOVIĆ-BELGRAD · B. KESIČ-ZAGREB · A. KHAUM-WIEN · H. KITA-TOKYO
F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER · F. LANG-LUZERN
A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON · E. R. A. MEREWETHER-LONDON · L. NORO-HELSINKI
P. SCHÜLER-SANTIAGO · G. C. SMITH-SYDNEY · T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN
J. TEISINGER-PRAG · E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN

18. BAND, 5. HEFT

MIT 42 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 19. SEPTEMBER 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Arch.
Gewerbepath.
Gewerbehyg.

Preis DM 33.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7 bis 12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. h. c. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Ministerialrat, München 13, Winzererstraße 9.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg 1	**Berlin-Wilmersdorf**
Postfach 3027	Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 27901	Fernsprecher 830301
Fernschreiber 04-61723	Fernschreiber 01-83319

18. Band — Inhaltsverzeichnis — 5. Heft

Seite

Töppich, E., und H. Minden, Klinischer Beitrag zur Frage der Blutdruckregulation und der Herz- und Kreislaufbeteiligung bei Bleivergiftung. Mit 3 Textabbildungen 467

Siehoff, F., G. Worth, L. Gasthaus und K. Muysers, Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem. II. Mitteilung. Das Verhalten des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes in der Exspirationsluft. Mit 2 Textabbildungen 479

Lachnit, V., Zur Frage der nephrotoxischen Wirkung des Calciumdinatriumäthylendiamintetraacetats 495

Kun, L., und E. Mérö, Untersuchungen über die Gestaltung der Bluteiweißfraktionen von silikosekranken Porzellanfabrikarbeitern. Mit 1 Textabbildung 506

Güthert, H., H. Schanzenbach, K. Pollak und L. Schaefer, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Bagasse- und Getreidestaublunge. II. Mitteilung. Mit 5 Textabbildungen 511

Gärtner, H., und W. Herzog, Untersuchungen über die arbeitsmedizinische Bedeutung des Bentonit und Kaolin. Zugleich ein Beitrag zur Frage der intratrachealen oder intraperitonealen Staubaustestung. Mit 12 Textabbildungen 524

Bauer, H., K. H. Schulz und U. Spiegelberg, Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorphenol-Verbindungen. Mit 7 Textabbildungen. 538

Chvapil, M., Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Lunge während der Entwicklung der experimentellen Silikose. Mit 5 Textabbildungen. 556

Tesseraux, H., H. J. Einbrodt und J. Fitzek, Über Silikose und Silikotuberkulose bei Feingießern. Mit 7 Textabbildungen 565

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 467—478 (1961)

Aus der Klinik und Poliklinik für Berufskrankheiten (Direktor: Prof. Dr. H. Thiele) und dem Institut für Arbeitshygiene (Direktor: Prof. Dr. A. Brandt) der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung, Berlin-Lichtenberg

Klinischer Beitrag zur Frage der Blutdruckregulation und der Herz- und Kreislaufbeteiligung bei Bleivergiftung*

Von

E. Töppich und H. Minden, Berlin

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. Mai 1961)

Über die Auswirkungen der Bleivergiftung am Herzen und am Gefäßsystem sind die Ansichten in der Literatur nicht einheitlich. Die spastische Wirkung des Bleies auf die Capillaren ist bekannt, es ergibt sich die Frage nach einem ähnlichen Vorgang an den Coronargefäßen mit den entsprechenden funktionellen und morphologisch-pathologischen Folgen und nach dem Zustandekommen einer constrictorischen Wirkung auf Arterien und Arteriolen, die zu arterieller Hypertension mit Rückwirkung vorwiegend auf das Herz führen könnte.

Vigdortchik fand beim Vergleich der systolischen Drucke von 1437 Bleiarbeitern mit denen von 1332 Nichtexponierten unter Berücksichtigung der Altersverteilung ein deutliches Überwiegen erhöhter Werte in der erstgenannten Gruppe. Dreessen et al. dagegen sahen an 534 Exponierten keine signifikante Häufung von Hypertonus und „hypertensiver Herzkrankheit" in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Exposition. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Belknap, der bei 81 Bleiexponierten, die innerhalb der letzten 5 Jahre ein- oder mehrmals Bleiintoxikationszeichen aufwiesen, bei monatlichen Kontrollen einen unverändert normalen systolischen und diastolischen Blutdruck beschrieb. Ebenso fanden McNally sowie auch Greenfield und Gray annähernde Übereinstimmung des Blutdruckes bei Bleiexponierten und Nichtexponierten. Nach kritischer Durchsicht der Literatur und auf Grund eigener Untersuchungen kommt Teleky zu der Aussage, daß insbesondere der systolische Blutdruck in den frühen Stadien der Bleikolik innerhalb von 1—4 Tagen ansteigt, konstant erhöht bleibt und sich mit dem Schwinden der klinischen Vergiftungssymptome wieder normalisiert, in einigen Fällen sogar hypotone Werte erreicht. Teleky stimmt Belknap zu und weist ebenso wie Lasius darauf hin, daß ein Blutdruckanstieg bei chronischer Intoxikation selbst nach 35—40jähriger Exposition statistisch nicht gesichert ist. Cantarow und Trumper sind der Ansicht, daß eine große Zahl der tierexperimentellen Arbeiten unter Verwendung zu hoher Bleikonzentrationen durchgeführt wurde und bezweifeln deshalb deren Beweiskraft, da ein zu großer Unterschied zwischen den experimentellen Bedingungen und der berufsbedingten Entstehung der Bleivergiftung beim Menschen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und Befunde einschränkt.

Die in der Literatur im wesentlichen bestehende Übereinstimmung hinsichtlich einer Erhöhung besonders des systolischen Blutdruckes, die

* Herrn Professor Dr. med. habil. E. Holstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

auch unseren Beobachtungen entspricht, und die Tatsache, daß wir wiederholt die erhöhten Werte unter Regitineinwirkung absinken sahen, spricht dafür, daß der im Verlauf der Bleikolik manchmal zu beobachtende vorübergehende Hypertonus auf einer offenbar zentral-nervös ausgelösten Regulationsstörung beruht und nicht auf einer spastischen Drosselung der Nierendurchblutung, d.h. also nicht auf einen Renin-Hypertensin-Mechanismus zurückgeführt werden kann. In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, daß die höchsten Blutdruckwerte bei der Encephalopathia saturnina beobachtet werden.

Von Dinischiotu et al. werden die während der Bleikolik entstehenden Kreislaufveränderungen als Noradrenalineffekt durch erhöhten Sympathicotonus angesehen. Eine renale Genese der bei akuter Bleivergiftung anzutreffenden Blutdrucksteigerung wird auch von Volhard abgelehnt.

Die spastische Wirkung des Bleies auf Capillaren und Arteriolen hat vielfach zu der Vorstellung einer funktionellen Coronargefäßverengung mit allen daraus resultierenden möglichen Folgezuständen geführt. Die erstmalig von Hirschfeld beschriebene „Angina pectoris saturnina" ist selten. Der Autor betont, daß nur im Verlauf der Bleikoliken pectanginöse Beschwerden vorkommen können, tiefgehende organische Schäden an den Coronargefäßen jedoch nicht zu erwarten seien. Hirschfeld nimmt an, daß das Blei nur in „besonderen Fällen", jedoch keineswegs in der Regel, an den Coronargefäßen angreift. Der funktionelle, flüchtige Charakter der coronaren Durchblutungsstörung wird tierexperimentell an den Untersuchungen von Tscherkess deutlich, der bei Durchströmung isolierter Organe mit Bleinitratlösung eine konzentrationsabhängige Gefäßverengung nachweisen konnte, nach Durchströmung mit Ringerlösung kam es jedoch zu rascher Normalisierung auch nach längerer vorheriger Bleisalzeinwirkung.

Das Auftreten eines Herzinfarktes in zeitlichem, jedoch unseres Erachtens sehr fraglichem ursächlichem Zusammenhang mit einem im Verlauf von Bleikoliken auftretenden Angina pectoris-Syndrom wurde mehrfach beschrieben. Die von Haubrich, Carstens und v. Salvini beschriebenen Fälle sind unseres Erachtens für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Bleieinwirkung und Herzinfarkt nicht hinreichend beweisend. Vögtlin et al. beschreiben einen Infarkt bei einem 37jährigen, 8 Monate lang exponierten Bleiarbeiter und sehen in der Angina pectoris saturnina einen vasculären Prozeß, da primär funktionellen Gefäßveränderungen organische Läsionen folgen können, weisen aber auch auf die Seltenheit von EKG-Veränderungen hin.

Bei allen bisher publizierten Fällen von organischen Myokardläsionen im Verlauf einer Bleiintoxikation scheint uns der sichere Ausschluß einer von der Bleieinwirkung unabhängigen coronaren Vorschädigung zu wenig berücksichtigt worden zu sein, wobei selbst einem vor der Intoxikation normalen EKG keine Beweiskraft zukommt.

Eine von der Bleieinwirkung unabhängige coronare Vorschädigung kann auch bei jüngeren Individuen vorliegen, wie die Untersuchungen von Enos et al. gezeigt haben. Eine direkte Wirkung des Bleies auf die Herzmuskelzelle im Sinne einer irreversiblen organischen Schädigung wird von Vögtlin et al. abgelehnt. Spühler deutet die eindeutigen EKG-Veränderungen, die bei einem 44jährigen Patienten nach vorher normalem Erregungsablauf im Verlauf einer typischen, mit Koliken einhergehenden Intoxikation auftraten und die sich nach 5 Wochen wieder zurückgebildet hatten, als Ausdruck einer „vorübergehenden Coronarschädigung". Dabei

vergleicht er die Bleiintoxikation mit einer körperlichen Belastung, die bei latenter Coronarschädigung mit normalem Ruhe-EKG Veränderungen von ST und T hervorrufen kann. Überzeugend für den funktionellen Charakter der Veränderungen ist die schnelle und vollständige Rückbildung zur Norm nach Rückgang der klinischen Symptomatik.

Die unterschiedlichen Auffassungen über Häufigkeit, Mechanismus und Bedeutung von Alterationen am Herz- und Gefäßsystem veranlaßten uns zur Auswertung von 115 Fällen meist subakuter Pb-Intoxikationen. Alle Patienten hatten bei der stationären Aufnahme in der Klinik für Berufskrankheiten Koliken, Capillarspasmen und Porphyrinurie. Auf eine Berücksichtigung der Dauer der Bleiexposition haben wir verzichtet, da trotz gegebener Expositionsmöglichkeit die tatsächliche Bleiaufnahme von der jeweiligen Arbeitsplatzkonzentration, vom Verhalten des Patienten am Arbeitsplatz und von seiner persönlichen Hygiene abhängt, von Faktoren also, die großen Schwankungen unterliegen. Eine allein aus der Anamnese ersichtliche Dauer und Art der Beschäftigung könnte zu falschen Schlußfolgerungen führen.

Hinsichtlich der Schwere der Bleivergiftung unterschieden wir labormäßig und klinisch vier Grade:

I. Beginnende Intoxikation, Hb 80% und darüber, Erythrocyten 4,00 Mill. und darüber, basophil getüpfelte Erythrocyten 0,5—30‰.

II. Leichte Intoxikation, Hb 70—79%, Erythrocyten 3,50—3,90 Mill., basophil getüpfelte Erythrocyten 20—50‰.

III. Mittelschwere Intoxikation, Hb 60—69%, Erythrocyten 3,00—3,48 Mill., basophil getüpfelte Erythrocyten 30—60‰.

IV. Schwere Intoxikation, Hb unter 60%, Eryhtrocyten unter 3,00 Mill., basophil getüpfelte Erythrocyten 45—70‰.

Der Anteil der basophil getüpfelten Erythrocyten unterlag großen Schwankungen; wir ließen uns daher bei der Einteilung in Schweregrade in Zweifelsfällen mehr von dem Verhalten des roten Blutbildes sowie von dem Ausmaß der klinischen Symptome leiten. Der Nachweis basophil getüpfelter Erythrocyten und die Feststellung der Porphrinurie dienten in erster Linie als charakteristische diagnostische Merkmale der Bleivergiftung. Bei der Auswertung des Blutdruckes wurde der Wert berücksichtigt, der am Morgen nach der Klinikaufnahme bei Bettruhe im Nüchternzustand am rechten Oberarm gemessen wurde. Das EKG wurde stets am Tage nach der Aufnahme vormittags zwischen 10^{00} und 12^{00} Uhr abgeleitet und umfaßte in fast allen Fällen die Ableitungen I—III und V1—V6. Abgesehen von einem 47jährigen hochgradigen Emphysematiker, der in den Standard- und Thoraxableitungen die typischen Kriterien der Rechtsherzbelastung einschließlich P pulmonale bei normalem Kammererregungsablauf aufwies, waren in keinem Falle ein Typenabweichen des größten Momentanvektors von QRS nach rechts sowie von der Norm abweichende Veränderungen in den rechtspräcordialen Ableitungen vorhanden; ein P pulmonale kam ebenfalls sonst

nicht vor. Diese Feststellung ist insofern bemerkenswert, als Lenzi tierexperimentell anatomische Läsionen an den Lungenarteriolen setzen konnte, woraus eine Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf mit folgender Rechtsherzbelastung resultiert.

Systolischer Blutdruck. Innerhalb der einzelnen Altersgruppen (16 bis 24, 25—34, 35—44, 45—54, 55—64 Jahre) wurden die Mittelwerte der von uns unter den erwähnten Bedingungen gemessenen systolischen Drucke mit den Mittelwerten der von Master et al. für die gleichen Altersgruppen angegebenen Normalwerte verglichen. Die Zahl der von Master et al. untersuchten Personen ist im Vergleich zu der Zahl unserer Patienten sehr groß. Da somit die von Master et al. angegebenen Mittelwerte aus großen Stichproben stammen, wurden sie als Mittelwerte von Grundgesamtheiten betrachtet und gegen diese die Mittelwerte unserer Stichproben getestet. Der arithmetische Mittelwert liegt in allen Altersgruppen unserer Patienten z.T. beträchtlich höher als bei den von Master et al. angegebenen Normalwerten. Infolge der Kleinheit unserer Gruppen lassen sich jedoch nur die Unterschiede in den Gruppen der 16- bis 24jährigen und der 35—54jährigen mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch sichern (Tabelle 1a und b).

Tabelle 1a
Systolischer Blutdruck unserer Patienten[1]

Alter	N	$\bar{x}$	V	s
16—24	29	138,1	110—170	16,0
25—34	26	131,0	110—160	15,4
35—44	16	144,7	120—210	21,1
45—54	31	171,1	110—240	26,9
55—64	13	144,2	110—175	25,4

Tabelle 1b
Systolischer Blutdruck. Normalwerte nach Master et al.

Alter	N	$\bar{x}$
16—24	2994	120,8
25—34	1282	125,6
35—44	1129	128,3
45—54	1041	132,3
55—64	1111	139,8

[1] N = Zahl der Fälle; $\bar{x}$ = Mittelwert; V = Variationsbreite; s = Streuung

Diastolischer Blutdruck. Auch die Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes sind besonders in der Gruppe unserer 35—44jährigen Patienten höher, jedoch läßt sich hier nur der Unterschied in der Gruppe der 35- bis 44jährigen mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch sichern (Tabelle 2a und b).

Tabelle 2a
Diastolischer Blutdruck unserer Patienten

Alter	N	$\bar{x}$	V	s
16—24	29	77,4	60—100	11,3
25—34	26	81,5	60—100	11,2
35—44	16	90,9	70—100	10,3
45—54	31	84,7	60—130	14,9
55—64	13	84,6	70—110	11,8

Tabelle 2b
Diastolischer Blutdruck. Normalwerte nach Master et al.

Alter	N	$\bar{x}$
16—24	2994	74,5
25—34	1282	78,2
35—44	1129	80,8
45—54	1041	82,7
55—64	1111	84,25

Unsere Werte bestätigen eine Erhöhung des systolischen und in einem kleinen Teil der Fälle des diastolischen Blutdruckes bei akuter bis subakuter Bleivergiftung, wenn auch infolge der Kleinheit der Zahlen nicht in allen Altersgruppen Signifikanz erzielt werden konnte.

Es war zu prüfen, ob die Werte des systolischen Druckes in den Gruppen der 16—24jährigen und der 35—54jährigen sowie die diastolischen Blutdruckwerte in der Gruppe der 35—44jährigen, die signifikant höher als die von MASTER et al. angegebene Altersnorm lagen, eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Bleiintoxikation zeigten. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den vier nach Schwere der Intoxikation zusammengestellten Gruppen, d.h., es ließ sich an unserem Material keine Abhängigkeit des erhöhten Blutdruckes vom Schweregrad der Bleivergiftung nachweisen.

34 Patienten (29,6%) zeigten in den ersten Tagen eine deutliche Erhöhung des systolischen, seltener eine geringe des diastolischen Blutdrucks, die sich etwa im zeitlichen Zusammenhang mit dem Abklingen der Koliken innerhalb von 2—5 Tagen zurückbildete, in 18 Fällen über vorübergehend hypotone Werte. Eine Zuordnung dieser „Blutdruckreaktion" zu Altersgruppe und Schwere der Intoxikation ergab keine Abhängigkeit vom Schweregrad der Intoxikation, jedoch ein deutliches Überwiegen der jüngeren Patienten (Tabelle 3).

Tabelle 3. *Häufigkeitsverteilung der Blutdruckreaktion auf die Altersgruppen*

Alter	Gesamtzahl der Fälle	Blutdruckreaktion (absolute Zahl)	%
16—24	29	12	41,4
25—34	26	6	23,1
35—44	16	5	31,3
45—54	31	8	25,8
55—64	13	3	23,1

Das häufigere Vorkommen der „Blutdruckreaktion" bei jüngeren Patienten spricht dafür, daß die altersbedingt geringere arterielle Elastizität die Möglichkeit einer vasoconstrictorischen Wirkung des Bleies verringert.

Mit Ausnahme von zwei Patienten waren systolischer und diastolischer Blutdruck bis spätestens zum Tage der Klinikentlassung normalisiert und lagen innerhalb der von MASTER et al. angegebenen altersabhängigen normalen Grenzen. Bei den beiden Ausnahmen handelte es sich um einen 62jährigen sklerotischen Patienten mit einem fixierten Hypertonus mit Werten von 190/130 bis 185/120, wahrscheinlich auf dem Boden einer chronischen Nephritis, sowie um einen 54jährigen Patienten, der nach einem Anfangswert von 210/110 im Stadium der Bleikoliken nach Rückbildung der Intoxikationszeichen konstant einen leicht erhöhten Blutdruck um 160/90 aufwies.

Elektrokardiogramm (EKG). Bei acht Patienten (7,0%) zeigte das EKG einen pathologischen Kurvenverlauf. Bei Gesunden ist der Erwartungswert eines pathologischen Kurvenverlaufes im EKG $E_N = 0$

mit einer oberen Mutungsgrenze (Grenze des Zufallsspielraums) von etwa 4,5% bei 115 Fällen und 99% Vertrauenswahrscheinlichkeit. Unser Wert von 7,0% liegt außerhalb dieser Grenzen, so daß rein statistisch gesehen ein pathologisches EKG bei Bleikranken mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant häufiger zu erwarten wäre als bei Normalpersonen. Es lag daher nahe, die Patienten mit pathologischem Erregungsablauf im EKG hinsichtlich einer schicksalsmäßig bestehenden kardialen Vorschädigung im einzelnen zu analysieren. Es handelt es ich um folgende Fälle:

1. Krbl.-Nr. 654/55. 57jähriger Patient, mittelschwere Bleivergiftung mit Koliken und Porphyrinurie. Hb 60%, Erythrocyten 3,48 Mill., basophile Tüpfelung (b. T.) 17‰. EKG: WPW-Syndrom, das nach Abklingen der Intoxikation unverändert bestehenbleibt. Das Ausmaß der ST-Senkung ist dabei größer, als auf Grund der Flächenzunahme von QRS durch das WPW-Syndrom zu erwarten ist. Anamnestisch Gelenkrheumatismus. Schwirrendes systolisches Geräusch mit Punctum maximum im 2. Intercostalraum rechts. Linkshypertrophie, Hypotonie (RR 100/70). Verdacht auf Aortenklappenstenose.

2. Krbl.-Nr. 232/53. 39jähriger Patient, mittelschwere Intoxikation mit Koliken und Porphyrinurie. Hb 68%, Erythrocyten 3,08 Mill., b.T. 32‰. EKG: Sinustachykardie 120/min, Indifferenztyp. T I isoelektrisch, T II und T III deutlich abgeflacht, angedeutet biphasisch. Angedeutet gesenkter ST-Abgang in Ableitung I—III. Thoraxableitungen und weitere Kontrollen fehlen.

Bei beiden Patienten ist die Bleivergiftung als Ursache des pathologischen Erregungsablaufes im EKG nicht gesichert, im ersteren Fall unter Berücksichtigung der bestehenden intoxikationsunabhängigen Herzkrankheit unwahrscheinlich.

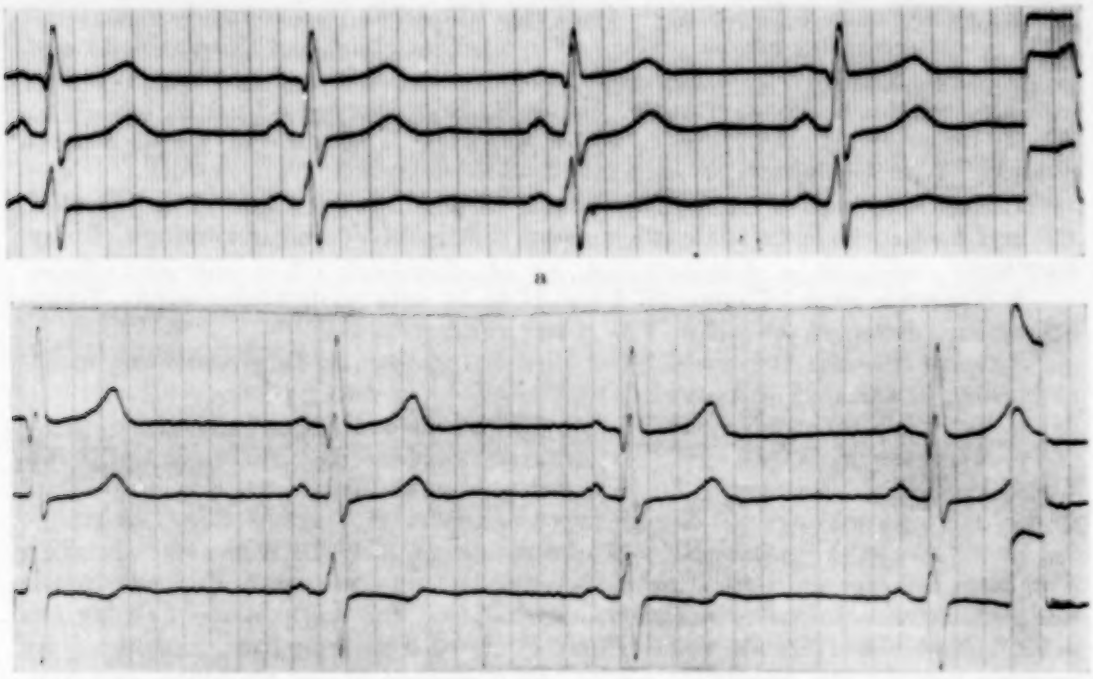
Bei sechs Patienten waren in zeitlicher Übereinstimmung mit den Symptomen der Bleivergiftung EKG-Veränderungen vorhanden, die die Phase der Erregungsrückbildung betrafen und die sich nach Abklingen der Intoxikation wieder zurückbildeten.

3. Krbl.-Nr. 809/55. 45jähriger Patient, leichte Intoxikation, Koliken, leichte Porphyrinurie. Hb 78%, Erythrocyten 4,20 Mill., b.T. 4,5‰. EKG (Abb. 1a): Linkstyp, Sinusrhythmus. ST II und III gesenkt abgehend, in Ableitung II zu positivem T ansteigend, in Ableitung III gestreckt verlaufend, T III flach positiv. Bei Kontrolle nach 15 Monaten (Abb. 1b): ST in Ableitung II und III nur noch ganz gering gesenkt (weniger als 0,1 mV) abgehend. Thoraxableitungen V1—6 regelrecht.

4. Krbl.-Nr. 633/53. 64jähriger Patient, leichte Intoxikation, Koliken, Porphyrinurie. Hb 70%, Erythrocyten 3,92 Mill., b.T. 11,4‰. In der Anamnese Gelenkrheumatismus. EKG: Angedeuteter Linkstyp, Sinusrhythmus. T in Ableitung I und V5 abgeflacht, in Ableitung II, III und V6 isoelektrisch. Kontrolle nach 6 Tagen: Ausreichend hohe T-Zacken in den Standard- und Thoraxableitungen.

5. Krbl.-Nr. 238/57. 22jähriger Patient, mittelschwere Intoxikation, mit Koliken und Porphyrinurie. Hb 65%, Erythrocyten 3,55 Mill., b.T. 12‰, Pb im Serum 73 γ-%. EKG (Abb. 2a): Steiltyp, Sinusrhythmus. ST I isoelektrisch, ST II und III angedeutet gesenkt und gestreckt verlaufend. T I—III abgeflacht, T II und III angedeutet biphasisch. Thoraxableitungen regelrecht.

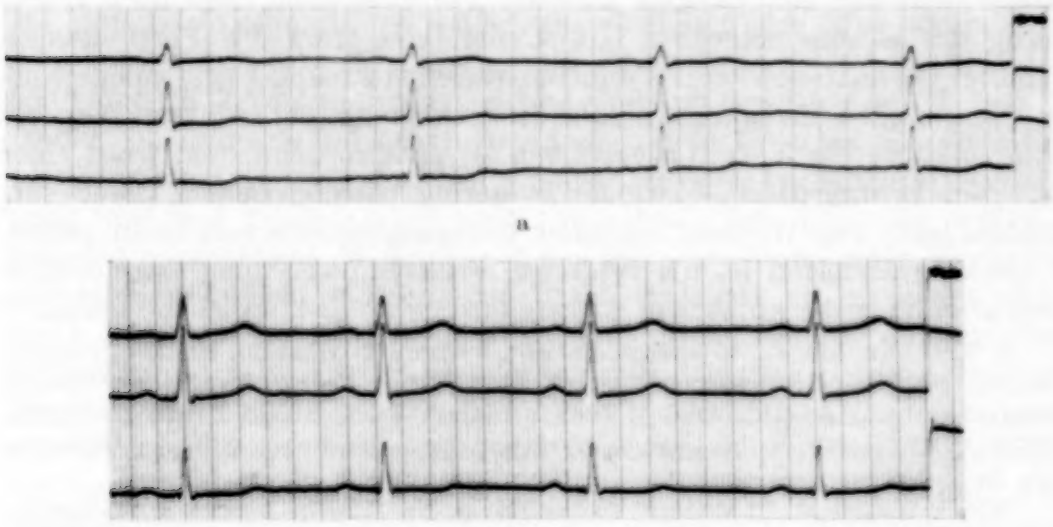
Kontrolle nach 6 Tagen (Abb. 2b): Indifferenztyp, Sinusrhythmus. ST I—III isoelektrisch abgehend, T I und II positiv, T III flach biphasisch. Thorax-



a

b

Abb. 1. a EKG eines 45jährigen Patienten mit leichter Bleivergiftung im Stadium der Koliken. b EKG des gleichen Patienten 15 Monate später nach klinischer Heilung



a

b

Abb. 2. a EKG eines 22jährigen Patienten mit mittelschwerer Bleivergiftung im Stadium der Koliken. b EKG des gleichen Patienten 6 Tage später bei subjektiver Beschwerdefreiheit

ableitungen regelrecht, jedoch haben die T-Zacken im Vergleich zum Vorbefund deutlich an Höhe zugenommen.

6. Krbl.-Nr. 661/53. 44jähriger Patient, schweres akutes Krankheitsbild mit schweren Koliken und Porphyrinurie. Hb 53%, Erythrocyten 3,00 Mill., b.T.

28,5‰. EKG: Linkstyp, Sinusrhythmus. ST in Ableitung I—III sowie in V 4—6 leicht gesenkt und gestreckt verlaufend, T I—III sowie in V 4—6 isoelektrisch, angedeutet flach biphasisch.

Kontrolle nach 5 Tagen nach deutlicher klinischer Besserung: Isoelektrischer ST-Verlauf und ausreichendes positives T in allen Standard- und Thoraxableitungen.

7. Krbl.-Nr. 688/56. 46jähriger Patient, mittelschwere Intoxikation, heftige Koliken, erhebliche Porphyrinurie. Hb 60%, Erythrocyten 3,16 Mill., b.T. 60‰. EKG: Linkstyp, Sinusrhythmus. ST in Ableitung I, II sowie in V 4—6 deutlich gesenkt. T in Ableitung I, II und in V 4—6 isoelektrisch. Tachykardie.

1. Kontrolle nach 4 Tagen: Kurvenverlauf in Ableitung I und II unverändert. ST in V 4—6 nicht mehr so deutlich gesenkt, T in V 4—6 eben erkennbar. Tachykardie.

2. Kontrolle nach 7 Tagen: ST I und II nicht mehr so deutlich gesenkt, T eben erkennbar. Erregungsablauf in V 4—6 unverändert.

3. Kontrolle nach 10 Tagen: ST in allen Standard- und Thoraxableitungen isoelektrisch, T ausreichend positiv.

4. Kontrolle nach 16 Tagen: Unverändert normaler Erregungsablauf.

5. Kontrolle nach 22 Tagen: Angedeutet gesenkter (weniger als 0,1 mV) ST-Verlauf und etwas flachere T-Zacke in den Standardableitungen, Erregungsablauf in den Thoraxableitungen in der Norm, unverändert im Vergleich zur 4. Kontrolle.

Zwischen der 2. und 3. EKG-Kontrolle hatten sich die schweren klinischen Vergiftungssymptome wesentlich zurückgebildet, zur Zeit der 5. Kontrolle waren nur noch leichte Intoxikationszeichen vorhanden. Im vorliegenden Fall lag uns ein EKG vor, das 4 Monate vor Beginn der schweren Bleivergiftung anläßlich einer leichten Intoxikation abgeleitet wurde. Es entsprach in den Standard- und Thoraxableitungen fast völlig dem Kurvenverlauf der 4. Kontrolle.

Dieses Beispiel spricht unseres Erachtens deshalb für eine von der Bleieinwirkung unabhängige kardiale Vorschädigung, weil nach Rückgang des akuten schweren Krankheitsbildes trotz des Fortbestehens leichter bis mittelschwerer Vergiftungszeichen zunächst eine völlige Normalisierung des Erregungsablaufes eingetreten ist, der sich trotz weiterer Rückbildung der Vergiftungszeichen — entsprechend dem Grad einer leichten Intoxikation — wieder in gering pathologischem Sinne verändert hat. Der Wechsel normaler Erregungsabläufe mit leicht pathologisch veränderten ist als typisches Frühsymptom einer beginnenden Schädigung in der klinischen Elektrokardiographie hinreichend bekannt.

8. Krbl.-Nr. 556/56. 55jähriger Patient, leichte Intoxikation, Koliken, Porphyrinurie. Hb 72%, Erythrocyten 4,02 Mill., b.T. 27‰. Gebiß beherdet, systolisches Geräusch über Herzspitze und 5. Punkt; klinisch Verdacht auf Mitralinsuffizienz. EKG: WPW-Syndrom, bei zweimaliger Kontrolle, zuletzt nach völligem Abklingen der Intoxikation, unverändert.

Wiederaufnahme 12 Monate später (Krbl.-Nr. 777/57), leichte Intoxikation, Koliken, Porphyrinurie. Hb 72%, Erythrocyten 3,70 Mill., b.T. 50‰. EKG: Linkstyp, Sinusrhythmus. T I isoelektrisch, ST und T in den übrigen Standard- und Thoraxableitungen regelrecht, Bradykardie.

1. Kontrolle nach 11 Tagen: Leicht gesenkter ST-Verlauf mit biphasischem, präterminal flach negativem T in Ableitung I und V 3—6, Tachykardie.

2. Kontrolle nach 22 Tagen: Standardableitungen unverändert, ST in Ableitung V 6 gestreckt, T abgeflacht. ST und T in den übrigen Thoraxableitungen regelrecht.

3. Kontrolle nach 26 Tagen: Erregungsablauf in den Standard- und Thoraxableitungen in der Norm.

4. Kontrolle am 28. Tag: T in Ableitung I etwas abgeflacht, in den übrigen Standard- und Thoraxableitungen normaler Erregungsablauf. Die klinischen Krankheitszeichen hatten sich bereits zwischen 2. und 3. EKG-Kontrolle deutlich zurückgebildet, der Befund entsprach zum Zeitpunkt der 3. und 4. Kontrolle allenfalls einer leichten, abklingenden Intoxikation.

Wir beurteilen diesen Fall ähnlich wie den vorigen: Ein vorgeschädigtes Herz wird von einer Bleivergiftung getroffen; die elektrokardiographischen Veränderungen bilden sich noch während des Abklingens der Intoxikation bis auf unwesentliche, wahrscheinlich eher durch die Vorschädigung bedingte Abweichungen zurück.

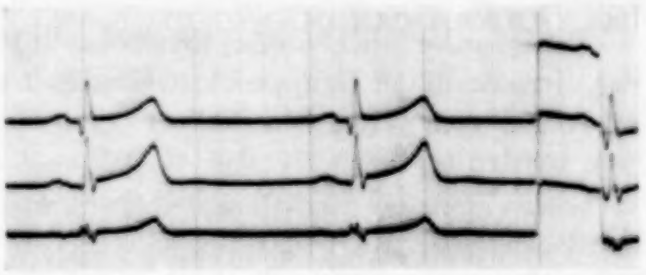


Abb. 3. „Vagotonisches" EKG eines 26jährigen Patienten mit mittelschwerer Bleivergiftung im Stadium der Koliken

In dem von uns ausgewerteten Beobachtungsmaterial fanden sich somit nur bei 5,2% der Fälle reversible EKG-Veränderungen bei Pb-Intoxikation, die sich nach Rückgang der klinischen Erscheinungen und noch während der Rückbildung der laborchemischen Befunde ebenfalls normalisierten. Unsere Zahl von 5,2% liegt ebenfalls über der Grenze des Zufallsspielraumes von 4,5%, unterscheidet sich aber kaum von den Ergebnissen von FERNBACH und SZINNYAI, die bei 5,7% ihrer 350 Fälle EKG-Veränderungen vorwiegend im Bereich von ST und T fanden, die mangels Erklärbarkeit durch andere Ursachen auf die Bleieinwirkung bezogen wurden. Unter Annahme einer kardialen Vorschädigung wird man in diesem geringen Prozentsatz dem Blei eine vorübergehende unerhebliche Wirkung auf das Herz im Sinne einer Myokardalteration zubilligen müssen, deren Mechanismus im einzelnen noch nicht geklärt, sicher aber nicht in der Anämie zu suchen, sondern eher als toxisch anzusehen ist. Vergleichbar sind derartige Befund etwa mit den vorübergehenden infektiös-toxischen Myokardalterationen im akuten Stadium einiger schwerer Infektionskrankheiten, die ebenfalls in der Regel keine Dauerschäden am Herzen zu hinterlassen pflegen. Für die versicherungsrechtliche Beurteilung sind derartige EKG-Befunde von weitgehend untergeordneter Bedeutung, man wird jedoch Patienten, die unseren Fällen 3—8 entsprechen, vom weiteren beruflichen Umgang mit Blei zweckmäßigerweise ausschließen.

Bradykardie und spitze hohe T-Zacken, z. T. mit gering erhöhtem ST-Abgang, als elektrokardiographische Zeichen eines Vagusüberwiegens (Abb. 3), waren bei 24 Patienten (10,9%) vorhanden. Der Anteil

derartiger Kurvenverläufe lag nur bei der Gruppe der 35—44jährigen Patienten innerhalb der prozentualen Mutungsgrenzen ($E_N = 0$) bei 99%iger Sicherung; bei den über 54jährigen Patienten kamen keine vagotonischen EKG vor. Während die Häufigkeit der vagotonischen Kurven unter den am schwersten erkrankten Patienten (IV. Grad) wegen der geringen Gesamtzahl statistisch nicht zu beurteilen war, lag die Häufigkeit bei den beginnenden Intoxikationen innerhalb der prozentualen Mutungsgrenzen ($E_N = 0$) bei 99%iger Sicherung, in der Gruppe der mittleren und schweren Intoxikationen dagegen ging die Zahl der vagotonischen Kurven über den statistischen Bereich der Zufälligkeit hinaus.

Tachykardie (über 88/min) kam bei acht Patienten als Anfangsbefund vor. Innerhalb der Gruppeneinteilung nach Alter und Schweregrad der Intoxikationen waren diese Fälle so verteilt, daß Zufälligkeit angenommen werden muß.

Vorübergehende Blutdrucksteigerung und Vagusüberwiegen im akuten Beginn einer Bleivergiftung können — obwohl wir einen derartigen Fall bisher noch nicht beobachten konnten — sicher einmal einen Coronarinfarkt auslösen, sofern eine entsprechende coronare Vorschädigung besteht. Die Bleivergiftung kann dann unseres Erachtens die Bedeutung einer Teilursache erlangen, wobei im Einzelfall zu entscheiden ist, ob letztere erheblich und geeignet war, eine richtunggebende Verschlimmerung des Grundleidens herbeizuführen. Für die Begutachtung gelten dann die von Gülzow und Brüning dargelegten Kriterien der allgemeinen Infarktbegutachtung im Unfallzusammenhang; es muß jedoch überwiegend wahrscheinlich gemacht werden können, daß das Infarktereignis tatsächlich im akuten Intoxikationsstadium während der Phase der Koliken und der Blutdruckreaktion und nicht zu einem späteren Zeitpunkt im Verlauf einer Bleikrankheit aufgetreten ist.

Zusammenfassung

Die Auswertung 115 stationär beobachteter Fälle von subakuter Bleiintoxikation ergab bei Vergleich mit den von Master et al. angegebenen Normalwerten eine Erhöhung besonders des systolischen Blutdruckes, die sich jedoch infolge der Kleinheit der Zahlen nicht in allen Alters gruppen statistisch sichern ließ. Ein Zusammenhang zwischen Schwere der Intoxikation und Höhe des systolischen und diastolischen Blutdruckes war nicht nachweisbar. Am Ende der Behandlung erreichten fast alle Patienten wieder normale Blutdruckwerte. 29,6% der Fälle wiesen eine vorübergehende Blutdrucksteigerung auf, die besonders die jüngeren Patienten betraf. Die bevorzugte und auch nur vorübergehende Erhöhung des systolischen Blutdruckes und die Ansprechbar-

keit auf Regitin machen eine renale Genese unwahrscheinlich und deuten eher auf eine verstärkte Adrenalinfreisetzung im akuten bis subakuten Stadium der Vergiftung hin. Das EKG zeigte bei nur 5,2% der Fälle geringgradige Veränderungen von ST und T, die sich ausnahmslos mit der klinischen Rückbildung der Intoxikation wieder normalisierten. Sie werden als reversible Myokardalteration durch Bleieinwirkung auf ein vorgeschädigtes Herz angesehen, ohne daß daraus ungünstige prognostische Schlüsse gezogen werden können. Die Auslösung eines Herzinfarktes im akuten Stadium der Bleivergiftung wird — obwohl selten beschrieben — bei coronarer Vorschädigung für möglich gehalten und erfordert im Einzelfall eine besonders kritische Begutachtung.

Literatur

Belknap, E. L.: Clinical studies on lead absorption in the human. III. Blood pressure observations. J. industr. Hyg. **18**, 380—390 (1936).

Cantarow, A., and M. Trumper: Lead poisoning. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1944.

Carstens, M.: Ventrikelaneurysma nach akuter Bleivergiftung. Fortschr. Röntgenstr. **72**, 339—344 (1949/50).

Dreessen, W. C., T. J. Edwards, W. H. Reinhard, R. T. Page, S. A. Webster, D. W. Armstrong and R. R. Sayers: The control of the lead hazard in the storage battery industry. Publ. Hlth Bull. (Wash.) **262**, 1—138 (1941).

Enos jr., W. F., J. C. Beyer and R. H. Holmes: Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. J. Amer. med. Ass. **158**, 912—914 (1955).

Enos, W. F., R. H. Holmes and J. Beyer: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. J. amer. med. Ass. **152**, 1090—1093 (1953).

Fernbach, J., u. M. Szinnyai: Die Kreislauforgane der Bleiarbeiter. [Ungarisch.] Ref. Z. Kreisl.-Forsch. **32**, 256 (1940); — Orv. Hetil. **80**, 429, 457 (1939).

Greenfield, I., and I. Gray: Lead poisoning. IX. The failure of lead poisoning to affect the heart and blood vessels. Amer. Heart J. **39**, 430—435 (1950).

Gülzow, M., u. L. Brüning: Herzinfarkt als Unfallfolge. Dtsch. Gesundh.-Wes. **12**, 1473—1479 (1957).

Haubrich, R.: Mitteilung eines Falles von Herzwandaneurysma nach akuter Bleivergiftung. Klin. Wschr. **24/25**, 754—756 (1946/47).

Hirschfeld, E.: Angina pectoris saturnina. Z. klin. Med. **104**, 698—712 (1926).

Lasius, O. J.: Ist Blutdruckerhöhung ein Charakteristikum von Bleivergiftung? Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **1**, 574—581 (1930).

Lenzi, L.: Le lesioni da piombo nei vasi del polmone. Rass. Med. industr. **3**, 335—376 (1934).

Master, A. M., L. I. Dublin and H. H. Marks: The normal blood pressure range and its clinical implications. J. Amer. med. Ass. **143**, 1464—1470 (1950).

— C. J. Garfield and B. M. Walters: Normal blood pressure and hypertension. London: Henry Kimpton 1952.

McNally, W. D.: Industrial exposures and the worker affected thereby. Industr. Med. Surg. **6**, 270—283 (1937).

Salvini, M.: Colica saturnina e insufficienza coronaria acuta. Folia med. (Napoli) **36**, 423—439 (1953).

Spühler, O.: Porphyrie und Bleivergiftung. Schweiz. med. Wschr. **70**, 369—372 (1940).

Teleky, L.: A note on blood pressure in lead poisoning. J. industr. Hyg. **19**, 1—2 (1937).

Tscherkess, A.: Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Gefäßsystems bei Bleivergiftung. I. Mitt. Über die Einwirkung von Bleisalzen auf die Gefäße isolierter Organe. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **108**, 220—229 (1925).

Vigdortchik, N. A.: Lead intoxication in the etiology of hypertonia. J. industr. Hyg. **17**, 1—6 (1935).

Vögtlin, J., T. Wegmann u. F. Borbély: Angina pectoris saturnina mit Myokardinfarkt. Schweiz. med. Wschr. **85**, 767—770 (1955).

Volhard, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten. In Handbuch der inneren Medizin. Hrsg. v. G. v. Bergmann und R. Staehelin. Bd. VI, S. 1650. Berlin: Springer 1931.

Dr. Eckart Töppich und Dr. Hans Minden,
Berlin-Lichtenberg, Nöldnerstr. 40—42

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 479—494 (1961)

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien für die Grafschaft Moers in Moers/Niederrhein (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. Günther Worth)

Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem

II. Mitteilung

Das Verhalten des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes in der Exspirationsluft*

Von

F. Siehoff, G. Worth, L. Gasthaus und K. Muysers, Moers a. Rh.

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. April 1961)

Während wir in der ersten Mitteilung das Verhalten der Gase im arteriellen Blut bei Bergleuten ohne röntgenologisch nachweisbare Silikose und bei Bergleuten mit einer Silikose I, II und III — auch unter Berücksichtigung des Lungenemphysems und des bronchitischen Syndroms — sowie bei gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern darlegten, sollen nunmehr die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen der Exspirationsluft mitgeteilt werden. Ziel dieser Arbeit ist es zu ergründen, ob langzeitige Staubeinwirkungen, Silikose, Bronchitis und Emphysem die Partialdrucke von Sauerstoff und Kohlensäure der Exspirationsluft beeinflussen.

Die Erneuerung der Alveolarluft vollzieht sich nicht kontinuierlich. Sie ist vielmehr bei den einzelnen Atemzügen diskontinuierlich oder in gewissem Sinne auch rhythmisch. Schon aus diesem Grunde muß man mit Partialdruckschwankungen des Sauerstoffes und der Kohlensäure während des respiratorischen Cyclus rechnen. Aber nicht nur die Verteilung der eingeatmeten Luft in der Lunge, sondern auch die Durchblutung und die Diffusionswiderstände in den verschiedenen Alveolargebieten unterliegen schon normalerweise gewissen Schwankungen. Unter diesen Umständen ist es fast unmöglich, einen mittleren Zustand der Alveolarluft zu charakterisieren. Treten nun pathologische Veränderungen nach Art einer herdförmigen Fibrose, wie das bei der Silikose der Fall ist, hinzu, so wird die Situation noch unübersichtlicher.

Die Beurteilung des respiratorischen Gasaustausches macht es aber erforderlich, einen Einblick in die Verhältnisse der sog. Alveolarluft

* Mit finanzieller Unterstützung der Bergbau-Berufsgenossenschaft, Bochum, durchgeführte Forschungsarbeit.

Tabelle 1. *Mittelwerte der Konstitutionsmerkmale und der Untersuchungsbedingungen bei nicht-staubexponierten Arbeitern sowie bei Bergleuten mit und ohne Silikose. Zu dem funktionellen Residualvolumen und dem Atemvolumen sind die Standardabweichungen der Mittelwerte in Klammern angegeben*

Altersklasse	Nicht-staubexponierte Arbeiter	Bergleute				
		ohne Silikose	mit Silikose I	mit Silikose II	mit Silikose III	
20—29	23,0	24,7	—	—	—	Alter in Jahren
	172,8	172,4	—	—	—	Körpergröße in cm
	69,5	72,0	—	—	—	Körpergewicht in kg
	1,85	1,87	—	—	—	Körperoberfläche in m^2
	—	6,6	—	—	—	Staubexposition in Jahren
	764,0	766,9	—	—	—	Barometerdruck in mm Hg
	150,0	150,7	—	—	—	Inspiratorischer Sauerstoffdruck in mm Hg
	2710 (137)	3170 (145)	—	—	—	Funktionelles Residualvolumen in ml
	15,9	17,4	—	—	—	Atemfreqenz
	624 (47,0)	723 (39,1)	—	—	—	Atemvolumen in ml
	30	50	—	—	—	Anzahl der Untersuchten
30—39	34,1	36,7	—	—	—	Alter in Jahren
	178,0	171,9	—	—	—	Körpergröße in cm
	78,4	73,3	—	—	—	Körpergewicht in kg
	1,96	1,88	—	—	—	Körperoberfläche in m^2
	—	12,8	—	—	—	Staubexposition in Jahren
	763,8	764,1	—	—	—	Barometerdruck in mm Hg
	150,0	150,0	—	—	—	Inspiratorischer Sauerstoffdruck in mm Hg
	2680 (101)	3090 (148)	—	—	—	Funktionelles Residualvolumen in ml
	14,3	17,3	—	—	—	Atemfrequenz
	571 (41,7)	695 (39,7)	—	—	—	Atemvolumen in ml
	20	50	—	—	—	Anzahl der Untersuchten
40—49	44,2	44,6	—	—	—	Alter in Jahren
	167,3	170,3	—	—	—	Körpergröße in cm
	70,2	71,4	—	—	—	Körpergewicht in kg
	1,80	1,84	—	—	—	Körperoberfläche in m^2
	—	16,2	—	—	—	Staubexposition in Jahren

	Barometerdruck in mm Hg					
	Inspiratorischer Sauerstoffdruck in mm Hg					
	Funktionelles Residualvolumen in ml					
	Atemfrequenz					
	Atemvolumen in ml					
	Anzahl der Untersuchten					
40—49	761,7	763,9				
	149,6	150,0				
	2950 (153)	3180 (117)				
	17,4	19,3				
	565 (42,8)	676 (40,5)				
	20	50				
50—59	55,3	54,0	53,1	55,9	56,5	Alter in Jahren
	168,8	168,0	168,7	169,3	169,2	Körpergröße in cm
	69,6	71,8	71,4	75,0	71,9	Körpergewicht in kg
	1,82	1,82	1,82	1,86	1,83	Körperoberfläche in m^2
	—	28,7	26,9	30,9	28,9	Staubexposition in Jahren
	762,3	764,1	764,2	763,9	764,9	Barometerdruck in mm Hg
	149,8	150,0	150,1	150,0	150,2	Inspiratorischer Sauerstoffdruck in mm Hg
	2990 (134)	3340 (149)	3160 (109)	3230 (74)	3110 (115)	Funktionelles Residualvolumen in ml
	16,3	17,3	21,2	21,7	22,3	Atemfrequenz
	634 (39,8)	712 (48,1)	587 (36,4)	625 (42,8)	570 (35,7)	Atemvolumen in ml
	30	50	74	118	62	Anzahl der Untersuchten

zu gewinnen. Das dynamische Geschehen des respiratorischen Gasaustausches versuchten wir dadurch zu erfassen, daß wir die Änderungen des Sauerstoff- und Kohlensäuredruckes, die prozentuale Änderung des respiratorischen Momentanquotienten und die prozentuale Änderung des Ventilations- und Perfusionsverhältnisses pro Zeiteinheit ermittelten.

Gang und Methodik der Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden an 454 Bergleuten mit und ohne Silikose und an 100 gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern durchgeführt. In Tabelle 1 und 2 sind neben den äußeren Untersuchungsbedingungen, dem Lebensalter, der Körpergröße, dem Körpergewicht, der Körperoberfläche und der Staubexposition die Werte für die Atemfrequenz, das Atemvolumen und das funktionelle Residualvolumen angegeben. Von den Bergleuten hatten röntgenologisch 74 eine Silikose I, 118 eine Silikose II und 62 eine Silikose III, während bei 200 Bergleuten die Zeichen einer Silikose im Röntgenbild fehlten.

Die Partialdrucke von Sauerstoff und Kohlensäure in der Atemluft wurden mit dem Massenspektrometer und dem Infrarotanalysator (URAS) fortlaufend und simultan registriert.

Wir verwenden dabei ein kleines Massenspektrometer der Consolidated Electrodynamics Corporation (Pasadena) vom Typ 21—611. Die technischen Daten und seine Anwendungsmöglichkeiten in der Lungenfunktions-

Tabelle 2. *Mittelwerte der Konstitutionsmerkmale und der Untersuchungsbedingungen bei Bergleuten mit einer Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Lungenemphysems und des bronchitischen Syndroms. Zu dem funktionellen Residualvolumen und dem Atemvolumen sind die Standardabweichungen der Mittelwerte in Klammern angegeben*

Silikosegrad	Mit Emphysem	Ohne Emphysem	Mit bronchitischem Syndrom	Ohne bronchitisches Syndrom	Mit Emphysem und mit bronchitischem Syndrom	Ohne Emphysem und ohne bronchitisches Syndrom	Zusammen	
I	56,2	50,9	56,4	50,7	57,4	50,7	53,1	Alter in Jahren
	167,0	169,8	167,0	168,9	166,6	170,8	168,7	Körpergröße in cm
	66,9	74,4	69,5	72,7	67,5	74,1	71,4	Körpergewicht in kg
	1,77	1,85	1,78	1,83	1,75	1,87	1,82	Körperoberfläche in m^2
	29,4	25,4	28,9	25,6	29,9	24,7	26,9	Staubexpositon in Jahren
	763,0	764,7	763,3	764,5	762,6	765,7	764,2	Barometerdruck in mm Hg
	149,9	150,2	149,9	150,2	149,7	150,5	150,1	Inspiratorischer Sauerstoffdruck in mm Hg
	4120 (153)	2920 (131)	3220 (132)	3630 (129)	3860 (155)	3180 (118)	3160 (109)	Funktionelles Residualvolumen in ml
	21,8	20,5	23,9	20,6	22,2	20,2	21,2	Atemfrequenz
	598 (41,2)	579 (39,5)	546 (37,4)	616 (38,2)	570 (36,7)	553 (34,9)	587 (36,4)	Atemvolumen in ml
	30	44	31	43	27	35	74	Anzahl der Untersuchten
II	57,3	55,1	56,9	55,4	59,7	55,6	55,9	Alter in Jahren
	167,7	170,2	169,6	169,2	167,3	169,2	169,3	Körpergröße in cm
	70,4	77,5	73,4	77,4	67,5	77,5	75,0	Körpergewicht in kg
	1,80	1,90	1,84	1,89	1,77	1,88	1,86	Körperoberfläche in m^2
	29,7	31,6	30,5	31,1	29,1	31,8	30,9	Staubexposition in Jahren
	764,9	763,2	765,0	763,3	765,5	763,0	763,9	Barometerdruck in mm Hg
	150,2	149,9	150,2	149,9	150,4	149,9	150,0	Inspiratorischer Sauerstoffdruck in mm Hg
	4400 (157)	2840 (128)	3360 (138)	3460 (144)	4140 (154)	2870 (139)	3230 (74)	Funktionelles Residualvolumen in ml
	23,5	21,0	22,3	20,9	23,0	20,2	21,7	Atemfrequenz
	719 (43,1)	569 (41,0)	631 (41,1)	622 (40,7)	632 (39,7)	593 (39,4)	625 (42,8)	Atemvolumen in ml
	44	74	39	79	37	52	118	Anzahl der Untersuchten

diagnostik haben wir an anderer Stelle eingehend beschrieben [Klin. Wschr. **38**, 490 (1960)]. Es sei hier noch einmal das Prinzip erläutert: Im eigentlichen Analysenteil (Diatron) des Massenspektrometers werden die Moleküle eines Gasgemisches — wie etwa der Exspirationsluft — durch einen Elektronenstrahl ionisiert. Eine Beschleunigungsspannung und ein homogenes Magnetfeld bringen die Ionen aus der Ionisierungszone heraus auf eine Kreisbahn, deren Radien abhängig sind vom Verhältnis der Ionenmasse zur Ladung, so daß eine qualitative Trennung eines Gasgemisches möglich ist. Änderungen der elektrischen Feldstärke erlauben es, die Flugbahn der einzelnen Gasionen so einzustellen, daß sie auf einen Kollektor auftreffen und quantitativ bestimmt werden können. Die Ansprechgeschwindigkeit des Massenspektrometers bedingt eine zeitliche Verzögerung; 0,55 sec nach der Probeneingabe beginnt die Anzeige; nach weiteren 0,15 sec Einstellzeit werden 90% des Vollausschlages erreicht.

Den Kohlensäuredruck registrierten wir mit dem heute schon allgemein bekannten Infrarotabsorptionsschreiber, der ebenso wie das Massenspektrometer ohne nennenswerte Belastung des Probanden eine weitgehend trägheitslose Anzeige gestattet. Es handelt sich hierbei um die elektrische Auswertung der Erwärmung und der damit verbundenen Volumenvergrößerung von Kohlensäure im infraroten Wellenbereich (Luft 1943, DuBois u. Mitarb. 1952, Bruck, Haas und Ulmer 1954).

Zur Registrierung der Partialdrucke von Sauerstoff und Kohlensäure in der Atemluft verwendeten wir den Tintenstrahlschreiber Cardirex 5 der Firma Siemens-Reiniger-Werke AG, der entsprechend angepaßt wurde.

Die Methodik der Registrierung und der Auswertung des Kohlensäure- und Sauerstoffdruckes in der Exspirationsluft geht aus Abb. 1 hervor. Es ist hier eine kontinuierliche und simultane Aufzeichnung des Sauerstoffpartialdruckes mit einem Massenspektrometer, des Kohlensäurepartialdruckes mit einem Infrarotanalysator sowie des Atemvolumens und der Strömungsgeschwindigkeit mit einem Spirometer während einer Periode von zwei Atemzügen dargestellt. Die Bewegungen der Spirometerglocke wurden durch ein Ringpotentiometer abgegriffen. Dadurch erhielten wir die Möglichkeit, zu den exspiratorischen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucken gleichzeitig das Atemvolumen und durch elektrische Differenzierung zusätzlich die Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft aufzuzeichnen.

Etwa von der zweiten Hälfte der Exspiration ab — nachdem der Mischluftanteil ausgeatmet ist — wird im allgemeinen ein Luftgemisch exspiriert, das durchweg aus alveolentragenden Luftwegen stammt. Alle Meßgrößen, über die wir im folgenden berichten, beziehen sich auf diesen zeitlich zweiten Teil der Exspirationsphase, also auf den sog. Alveolarluftanteil. Um diesen zu analysieren, haben wir den Sauerstoff- und den Kohlensäurepartialdruck einmal zeitlich in der Mitte, weiterhin 1 sec später und schließlich am Ende einer gewöhnlichen Exspirationsphase gemessen (Abb. 1). Zu den gleichen Zeitpunkten bestimmten wir die respiratorischen Momentanquotienten und errechneten aus den jeweils ersten und zweiten Werten die prozentuale Änderung pro Sekunde.

Während der kontinuierlichen Registrierung des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes wurde die ausgeatmete Luft von zehn aufeinanderfolgenden Atemzügen gesammelt und daraus der respiratorische Quotient der gesamten Exspirationsluft ermittelt.

Die Änderung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses pro Sekunde während der Exspiration erfaßten wir nach der Methode von West u. Mitarb. (1957). Das Ventilations-Perfusionsverhältnis wird hierbei aus den Partialdrucken der Exspirationsluft unter Berücksichtigung des respiratorischen Momentanquotienten berechnet. In der Originalmethode werden jeweils nach Ausatmung von 300 und

1300 ml Atemluft das Ventilations-Perfusionsverhältnis und die prozentuale Abweichung zwischen diesen Werten ermittelt. Wir haben diese Methode dahingehend modifiziert, daß wir die Erfahrungen von DuBois u. Mitarb. (1952) berücksichtigten, die feststellten, daß die Beziehung der Kohlensäuredruckänderung zu der

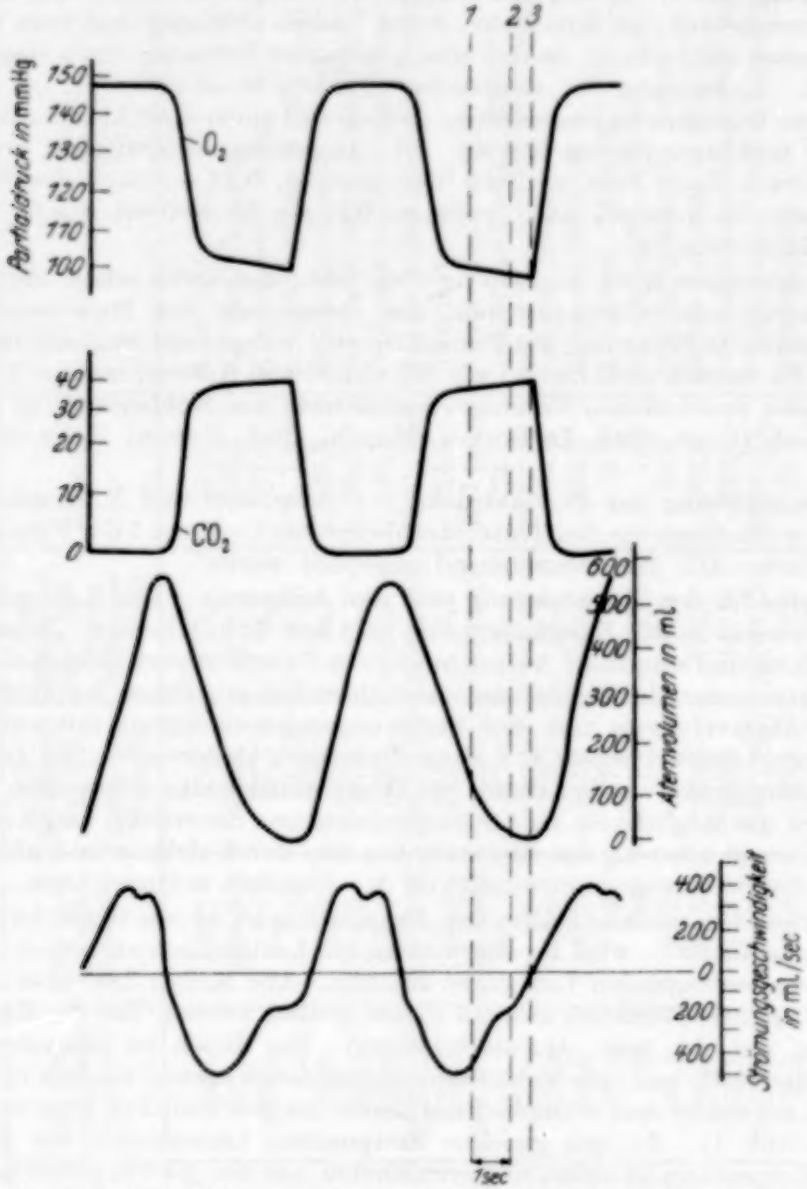


Abb. 1. Fortlaufende Registrierung des O_2- und CO_2-Partialdruckes, des Atemvolumens und der Strömungsgeschwindigkeit während einer Periode von zwei Atemzügen (Umzeichnung). Die senkrechten Linien markieren den Zeitpunkt der Mitte, 1 sec nach der Mitte und das Ende der Exspiration (s. Text)

Exspirationszeit wesentlich enger ist als zu dem Exspirationsvolumen. Wir haben daher die Änderung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses pro Sekunde während der Exspiration bestimmt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind in Tabelle 3 und 4 wiedergegeben. Bei allen Untersuchten berücksichtigten wir das Lebens-

alter und bei den Bergleuten mit einer Silikose I und II außerdem das Emphysem und das bronchitische Syndrom. Da es sich entsprechend unserer Fragestellung um ausgewählte Kollektive handelt, erlauben die hierbei genannten Zahlen keinen allgemeinen Schluß auf die Häufigkeit des Emphysems und des bronchitischen Syndroms bei Bergleuten mit einer Silikose.

1. Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke sowie Änderungen des respiratorischen Momentanquotienten und des Ventilations-Perfusionsverhältnisses während der Exspirationsphase bei nicht-staubexponierten Arbeitern und Bergleuten ohne Silikose (vgl. Tabelle 3)

Die Kohlensäurepartialdrucke liegen für alle Altersklassen der nicht-staubexponierten Arbeiter in einem engen Streubereich. Eine altersbedingte Abweichung läßt sich dabei nicht erkennen. Anders sind die Verhältnisse für die Kohlensäuredrucke bei den Bergleuten. Hier macht sich in allen Altersklassen eine Verminderung des alveolaren Kohlensäurepartialdruckes bemerkbar, die in den Altersklassen der 30—39-jährigen und der 50—59jährigen signifikant ist.

Der Sauerstoffpartialdruck zeigt wie auch der Kohlensäurepartialdruck bei den nicht-staubexponierten Arbeitern innerhalb der verschiedenen Altersklassen keine wesentlichen Unterschiede. Bei den Bergleuten ohne Silikose liegt der Sauerstoffpartialdruck in den Altersklassen von 30—39 und von 50—59 Jahren deutlich höher als bei den gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern.

Der Anstieg des Kohlensäuredruckes pro Zeiteinheit im „Alveolarplateau" ist bei den Bergleuten ohne Silikose jenseits des 30. Lebensjahres geringer als bei den nicht-staubexponierten Arbeitern. Es handelt sich um einen zwar regelmäßigen Befund, der sich allerdings statistisch nicht eindeutig sichern läßt. Bei den Bergleuten ohne Silikose unterhalb des 30. Lebensjahres besteht hingegen im Vergleich zu den gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern ein steilerer Anstieg des „Alveolarplateaus".

Die Änderung des Sauerstoffdruckes im „Alveolarplateau" weicht in beiden Kollektiven nicht wesentlich voneinander ab. Die prozentuale Änderung des respiratorischen Momentanquotienten im Bereiche des „Alveolarplateaus", die sich ergibt, wenn man die respiratorischen Momentanquotienten in der Mitte der Ausatmungsphase und 1 sec später zueinander in Beziehung setzt, zeigt bei den Bergleuten ohne Silikose in den Altersklassen von 20—29 Jahren und von 40—49 Jahren im Vergleich zu den nicht-staubexponierten Arbeitern keine oder keine wesentlichen Differenzen. In den Altersklassen von 30—39 und von 50—59 Jahren ist sie bei den Bergleuten ohne Silikose gegenüber den nicht-staubexponierten Arbeitern deutlich größer. Wiederum ist eine Abhängigkeit vom Lebensalter nicht zu erkennen.

Tabelle 3. *Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte von exspiratorischem Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruck in der Mitte und am Ende der Ausatmung sowie die Änderungen des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes, des respiratorischen Momentanquotienten und des Ventilations-Perfusionsverhältnisses bei Bergleuten mit und ohne Silikose sowie bei nicht-staubexponierten Arbeitern, geordnet nach Altersklassen*

Altersklassen	Nicht-staubexponierte Arbeiter	Bergleute ohne Silikose	Silikose I	Silikose II	Silikose III	
20—29	102,0 (2,74) 98,7	105,1 (3,94) 101,2	—	—	—	Mitte / Ende pO_2A mm Hg
	2,6 (0,17)	2,9 (0,19)	—	—	—	Änderung pO_2A/sec
	39,1 (0,71) 40,7	37,0 (1,33) 38,9	—	—	—	Mitte / Ende pCO_2A mm Hg
	1,3 (0,14)	1,5 (0,13)	—	—	—	Änderung pCO_2A/sec
	3,1 (0,35)	3,1 (0,42)	—	—	—	Änderung R_m in %/sec
	4,6 (0,53)	4,3 (0,39)	—	—	—	Änderung VPR in %/sec
30—39	104,0 (3,85) 100,4	108,3 (4,76) 105,0	—	—	—	Mitte / Ende pO_2A mm Hg
	2,3 (0,19)	2,5 (0,12)	—	—	—	Änderung pO_2A/sec
	39,1 (1,80) 41,2	33,3 (1,53) 34,7	—	—	—	Mitte / Ende pCO_2A mm Hg
	1,3 (0,12)	1,1 (0,09)	—	—	—	Änderung pCO_2A/sec
	2,6 (0,44)	5,5 (0,88)	—	—	—	Änderung R_m in %/sec
	4,4 (0,92)	6,4 (1,11)	—	—	—	Änderung VPR in %/sec
40—49	104,7 (1,43) 101,0	105,9 (3,82) 103,0	—	—	—	Mitte / Ende pO_2A mm Hg
	2,8 (0,23)	2,5 (0,24)	—	—	—	Änderung pO_2A/sec
	38,3 (1,07) 40,1	35,1 (1,29) 36,8	—	—	—	Mitte / Ende pCO_2A mm Hg
	1,4 (0,14)	1,2 (0,12)	—	—	—	Änderung pCO_2A/sec
	2,7 (0,51)	3,1 (0,43)	—	—	—	Änderung R_m in %/sec
	4,1 (0,87)	4,7 (0,56)	—	—	—	Änderung VPR in %/sec
50—59	104,6 (2,46) 100,3	108,4 (4,49) 105,8	107,3 (1,60) 104,4	104,7 (1,41) 101,9	102,2 (1,92) 98,8	Mitte / Ende pO_2A mm Hg

50—59	3,6	(0,34)	3,0	(0,24)	3,1	(0,21)	3,3	(0,14)	3,9	(0,35)	Änderung pO_2A/sec
	38,6	(0,79)	33,1	(1,38)	32,4	(1,31)	32,9	(0,35)	32,5	(1,05)	Mitte } pCO_2A mm Hg
	40,4		34,1		33,6		34,1		33,7		Ende }
	1,5	(0,16)	1,3	(0,18)	1,3	(0,28)	1,3	(0,09)	1,4	(0,10)	Änderung pCO_2A/sec
	3,1	(0,43)	4,3	(0,46)	4,7	(0,56)	4,4	(0,33)	5,3	(0,86)	Änderung R_m in %/sec
	4,8	(0,23)	6,2	(0,97)	6,9	(0,72)	6,4	(0,59)	7,0	(0,70)	Änderung VPR in %/sec

Tabelle 4. *Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte von exspiratorischem Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruck in der Mitte und am Ende der Ausatmung sowie die Änderungen des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes, des respiratorischen Momentanquotienten und des Ventilations-Perfusionsverhältnisses bei Bergleuten mit einer Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Lungenemphysems und des bronchitischen Syndroms*

Silikosegrad	Mit Emphysem		Ohne Emphysem		Mit bronchitischem Syndrom		Ohne bronchitisches Syndrom		Mit Emphysem und mit bronchitischem Syndrom		Ohne Emphysem und ohne bronchitisches Syndrom		
I	107,0	(2,11)	107,4	(2,08)	106,5	(1,83)	108,0	(2,34)	105,6	(2,51)	109,1	(2,94)	Mitte } pO_2A mm Hg
	103,9		104,8		103,4		105,6		102,2		106,8		Ende }
	3,4	(0,41)	2,8	(0,21)	3,8	(0,31)	2,6	(0,26)	3,9	(0,75)	2,4	(0,21)	Änderung pO_2A/sec
	33,4	(0,75)	31,8	(0,82)	32,9	(0,61)	32,1	(0,75)	33,0	(0,85)	31,5	(0,87)	Mitte } pCO_2A mm Hg
	34,6		33,4		34,0		33,2		34,2		32,6		Ende }
	1,4	(0,17)	1,2	(0,09)	1,4	(0,31)	1,2	(0,60)	1,5	(0,28)	1,1	(0,11)	Änderung pCO_2A/sec
	5,0	(0,89)	4,5	(0,84)	5,8	(0,79)	4,0	(0,77)	6,7	(1,24)	4,0	(1,06)	Änderung R_m in %/sec
	7,9	(1,26)	6,2	(1,08)	8,2	(1,11)	5,9	(0,77)	9,8	(1,70)	5,2	(1,42)	Änderung VPR in %/sec
II	104,2	(1,88)	105,1	(1,66)	104,3	(1,35)	104,2	(1,35)	104,0	(1,83)	105,6	(1,27)	Mitte } pO_2A mm Hg
	102,3		102,1		101,4		101,2		101,1		102,6		Ende }
	3,4	(0,26)	3,2	(0,17)	3,3	(0,30)	3,3	(0,16)	3,4	(0,44)	3,1	(0,22)	Änderung pO_2A/sec
	33,3	(0,88)	32,7	(0,55)	32,7	(0,80)	33,4	(0,58)	33,4	(1,60)	33,0	(1,21)	Mitte } pCO_2A mm Hg
	34,4		33,9		34,5		34,5		34,6		34,2		Ende }
	1,4	(0,09)	1,3	(0,12)	1,3	(0,13)	1,3	(0,09)	1,4	(0,20)	1,3	(0,27)	Änderung pCO_2A/sec
	5,3	(0,70)	3,9	(0,32)	5,2	(0,72)	4,1	(0,35)	9,8	(0,81)	3,9	(0,39)	Änderung R_m in %/sec
	7,6	(0,91)	5,8	(0,75)	7,4	(0,95)	6,0	(0,87)	9,2	(1,75)	5,7	(0,56)	Änderung VPR in %/sec

Die prozentuale Änderung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses pro Sekunde, die sich errechnet, wenn man das Ventilations-Perfusionsverhältnis in der Mitte der Ausatmungsphase und 1 sec später zueinander in Beziehung setzt, verhält sich ganz ähnlich wie die Änderung des respiratorischen Momentanquotienten.

2. Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke sowie Änderungen des respiratorischen Momentanquotienten und des Ventilations-Perfusionsverhältnisses während der Exspirationsphase bei nicht-staubexponierten Arbeitern und gleichaltrigen (50—59 Jahre) Bergleuten mit und ohne Silikose (vgl. Tabelle 3)

Die zeitlich in der Mitte und am Ende der Exspirationsphase gemessenen Sauerstoffpartialdrucke sowie die Änderung der Drucke pro Sekunde zeigen unter Berücksichtigung der Mittelwertsstreuung beim Vergleich der einzelnen Kollektive keine signifikanten Abweichungen, obwohl es den Anschein hat, daß bei den Bergleuten der Sauerstoffdruck mit zunehmendem Silikosegrad kleiner und die Änderungen pro Zeiteinheit im Bereiche des „Alveolarplateaus" größer werden.

Der Kohlensäurepartialdruck liegt in der zweiten Exspirationsphase bei den Bergleuten mit und ohne Silikose im Vergleich zu den nicht-staubexponierten Arbeitern niedriger; dabei schwanken die Kohlensäuredruckwerte bei den Bergleuten nur geringfügig um einen gemeinsamen Mittelwert. — Auch der Anstieg des Kohlensäuredruckes pro Sekunde ist in dieser Atemphase bei den Bergleuten mit und ohne Silikose etwas geringer als bei den nicht-staubexponierten Arbeitern. Allerdings läßt sich diese Differenz statistisch nicht sichern. — Die prozentuale Änderung des respiratorischen Momentanquotienten pro Sekunde ist bei den Bergleuten mit und ohne Silikose größer als bei den nicht-staubexponierten Arbeitern; ähnlich verhält sich die Änderung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses pro Sekunde.

3. Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke sowie Änderungen des respiratorischen Momentanquotienten und des Ventilations-Perfusionsverhältnisses während der Exspirationsphase bei der Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Emphysems und des bronchitischen Syndroms (vgl. Tabelle 4)

Die zeitlich in der Mitte und am Ende der Exspiration gemessenen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke sind bei den Bergleuten mit einer Silikose I kaum unterschiedlich, wenn gleichzeitig ein Emphysem oder ein bronchitisches Syndrom oder beide zusammen vorliegen.

Im Falle der Komplizierung der Silikose I durch Emphysem, bronchitisches Syndrom oder durch beide gemeinsam sind die Änderungen

des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes pro Sekunde im „Alveoarplateau" größer.

Auch die prozentuale Änderung des respiratorischen Momentanquotienten sowie des Ventilations-Perfusionsverhältnisses pro Sekunde treten in diesen Komplikationsfällen stärker in Erscheinung.

Bei der Silikose II wirken sich Emphysem und bronchitisches Syndrom auf den Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruck während der zweiten Exspirationsphase praktisch nicht aus. Der Einfluß des Emphysems und des bronchitischen Syndroms auf die Druckänderungen dieser beiden Gase pro Sekunde ist nicht mehr so ausgeprägt wie bei den Bergleuten mit einer Silikose I.

Die prozentualen Änderungen des respiratorischen Momentanquotienten und des Ventilations-Perfusionsverhältnisses pro Zeiteinheit in der zweiten Exspirationsphase sind bei den Bergleuten mit einer Silikose I und II größer, wenn gleichzeitig ein Emphysem oder ein bronchitisches Syndrom vorliegen. Am ausgeprägtesten sind diese Abweichungen, wenn neben der Silikose Emphysem und bronchitisches Syndrom gemeinsam nachweisbar sind.

4. Respiratorischer Quotient der gesammelten Exspirationsluft und respiratorische Momentanquotienten in der Mitte der Ausatmung bei nicht-staubexponierten Arbeitern sowie bei Bergleuten mit und ohne Silikose unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Emphysem und bronchitischem Syndrom

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte für diese Größen sind in Tabelle 5 und 6 zusammengestellt. In der Besprechung der Ergebnisse wird auf sie näher eingegangen.

Tabelle 5. *Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte des respiratorischen Quotienten der gesammelten Exspirationsluft (R_E) sowie des respiratorischen Momentanquotienten (R_m) in der Mitte der Ausatmung bei nicht-staubexponierten Arbeitern sowie bei Bergleuten mit und ohne Silikose*

Altersklasse	Nicht-staubexponierte Arbeiter	Bergleute ohne Silikose	Silikose I	Silikose II	Silikose III	
20—29	0,805 (0,031)	0,819 (0,009)	—	—	—	R_E
	0,787 (0,034)	0,776 (0,021)	—	—	—	R_m
30—39	0,823 (0,022)	0,807 (0,037)	—	—	—	R_E
	0,818 (0,030)	0,758 (0,047)	—	—	—	R_m
40—49	0,843 (0,034)	0,851 (0,029)	—	—	—	R_E
	0,821 (0,041)	0,704 (0,040)	—	—	—	R_m
50—59	0,861 (0,021)	0,862 (0,034)	0,876 (0,018)	0,871 (0,027)	0,842 (0,023)	R_E
	0,824 (0,037)	0,757 (0,038)	0,711 (0,044)	0,681 (0,033)	0,628 (0,039)	R_m

Tabelle 6. *Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte des respiratorischen Quotienten der gesammelten Exspirationsluft (R_E) sowie des respiratorischen Momentanquotienten (R_m) in der Mitte der Ausatmung bei Bergleuten mit einer Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Lungenemphysems und des bronchitischen Syndroms*

	Mit Emphysem	Ohne Emphysem	Mit bronchitischem Syndrom	Ohne bronchitisches Syndrom	Mit Emphysem und bronchitischem Syndrom	Ohne Emphysem und ohne bronchitisches Syndrom	
Silikose I	0,848 (0,038)	0,897 (0,061)	0,864 (0,042)	0,882 (0,049)	0,836 (0,052)	0,888 (0,068)	R_E
	0,733 (0,042)	0,695 (0,063)	0,709 (0,005)	0,715 (0,052)	0,717 (0,055)	0,716 (0,068)	R_m
Silikose II	0,871 (0,055)	0,871 (0,030)	0,872 (0,017)	0,870 (0,029)	0,835 (0,039)	0,884 (0,030)	R_E
	0,674 (0,057)	0,680 (0,048)	0,662 (0,032)	0,681 (0,034)	0,668 (0,051)	0,700 (0,047)	R_m

Besprechung der Ergebnisse

Bei der Durchsicht der Ergebnisse unserer Untersuchungen fällt zunächst auf, daß der Kohlensäurepartialdruck der Atemluft in der Mitte und am Ende der Exspiration bei den Bergleuten mit einer Silikose im Alter von 50—59 Jahren durchweg niedriger liegt als bei den gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern. Das gleichzeitige Vorliegen eines Emphysems oder eines bronchitischen Syndroms hat hier offensichtlich keinen wesentlichen Einfluß. Auch bei den Bergleuten ohne röntgenologisch nachweisbare Silikose im Alter von 30—39 und 50—59 Jahren finden wir gleichgerichtete, jedoch weniger ausgeprägte Abweichungen. Wie wir in unseren nächsten Mitteilungen noch darlegen werden, haben die erniedrigten Kohlensäurepartialdrucke bei den Bergleuten ihre Ursache wahrscheinlich in Verteilungsstörungen. Der parallel geschaltete zusätzliche Totraum wird dabei eine nicht geringe Rolle mitspielen.

Von Interesse ist die weitere Beobachtung, daß die Steilheit des „Alveolarplateaus", d. h. die Änderung des Sauerstoff- und Kohlensäuredruckes pro Zeiteinheit, bei den Bergleuten mit und ohne Silikose — auch bei Vorliegen von Emphysem und bronchitischem Syndrom — nicht größer ist als bei gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern. Dies bestätigt unsere Erfahrung, daß bei den Bergleuten des linksniederrheinischen Steinkohlengebietes — auch wenn eine Silikose, ein Emphysem oder ein bronchitisches Syndrom nachweisbar sind — gröbere obstruktive Störungsformen kaum vorkommen. Jedenfalls haben wir den für die Verteilungsstörungen vom obstruktiven Typ charakteristischen Kurvenverlauf der Kohlensäure ohne Plateaubildung nur relativ selten gesehen.

Die Beobachtung, daß das „Alveolarplateau" für die Kohlensäure bei den Bergleuten mit und ohne Silikose eher etwas flacher verläuft als bei den nicht-staubexponierten Arbeitern, könnte mit dem größeren funktionellen Residualvolumen der Bergleute erklärt werden (Tabelle 1). Die dadurch bedingte verstärkte Pufferwirkung schwächt die Konzentrationsänderungen der Kohlensäure in der Alveolarluft etwas ab.

Eine Ausnahme machen allerdings die Bergleute ohne Silikose im Alter von 20—29 Jahren. Hier steigt gegenüber den gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern das Kohlensäureplateau steiler an. Da auch bei diesem Kollektiv das funktionelle Residualvolumen größer ist als bei den nicht-staubexponierten Arbeitern und damit auch hier eine verstärkte Pufferwirkung anzunehmen ist, möchten wir in diesen Fällen vornehmlich eine ungleichmäßige Ventilation für den steileren Verlauf des „Alveolarplateaus" verantwortlich machen. Ursächlich wäre für diesen besonderen funktionellen Zustand eine vermehrte Bronchialsekretion im Rahmen des natürlichen Abwehr- oder Reinigungsmechanismus gegen eingeatmete Staubpartikel in Erwägung zu ziehen, eine Betrachtung, die wir schon in einer früheren Mitteilung in dieser Zeitschrift angestellt haben [Arch. Gewerbepath., Gewerbehyg. **17**, 396 (1959)].

Für die respiratorischen Quotienten (vgl. Tabelle 5 und 6) haben sich bei unseren Untersuchungen überraschende Befunde ergeben: Bei den nicht-staubexponierten Arbeitern stimmen die respiratorischen Quotienten — unter Berücksichtigung der Streuung der Mittelwerte — in der Mitte der Exspirationsphase und in der gesammelten Exspirationsluft gut überein. Hingegen liegen bei den Bergleuten jenseits des 40. Lebensjahres im Durchschnitt die respiratorischen Momentanquotienten in der Mitte der Ausatmung tiefer als die aus denselben Atemzyklen gemessenen respiratorischen Quotienten in der gesamten Exspirationsluft, und zwar gilt dies für Bergleute mit und ohne Silikose, auch unabhängig davon, ob gleichzeitig ein Emphysem oder ein bronchitisches Syndrom nachweisbar waren.

Diese Diskrepanz der respiratorischen Quotienten wird verständlich, wenn man sich vor Augen führt, daß die exspiratorischen Sauerstoff- und Kohlensäurekurven bei Bergleuten mit und ohne Silikose oft nicht wie gewöhnlich spiegelbildlich verlaufen. In Abb. 2 ist ein Beispiel für diesen unterschiedlichen Kurvenverlauf angeführt. Die linke Bildhälfte zeigt das Verhalten des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes eines Bergmannes mit einer Silikose III, in der rechten Bildhälfte sind die entsprechenden Kurven eines gleichaltrigen, nicht-staubexponierten Arbeiters wiedergegeben. Um apparativ bedingte, unterschiedliche Deformierungen der Kurven infolge der Verwendung verschiedener Meßinstrumente zu vermeiden, wurden nacheinander Sauerstoff- und Kohlensäuredrucke mit demselben Massenspektrometer registriert und sodann übereinander projiziert. Es ergibt sich nun ein Kurvenbild, das wir

häufig bei den Bergleuten sehen. In der Sauerstoffaufzeichnung fehlt ein „Alveolarplateau", während die Kohlensäurekurve eine eindeutige Plateaubildung erkennen läßt.

West und Mitarbeiter haben mit Hilfe der kontinuierlichen Registrierung von Sauerstoff und Kohlensäure gezeigt, wie groß die Änderung des respiratorischen Quotienten in der Ausatmungsphase bei Emphysemkranken sein kann. In diesem Falle sind aber die exspiratorischen

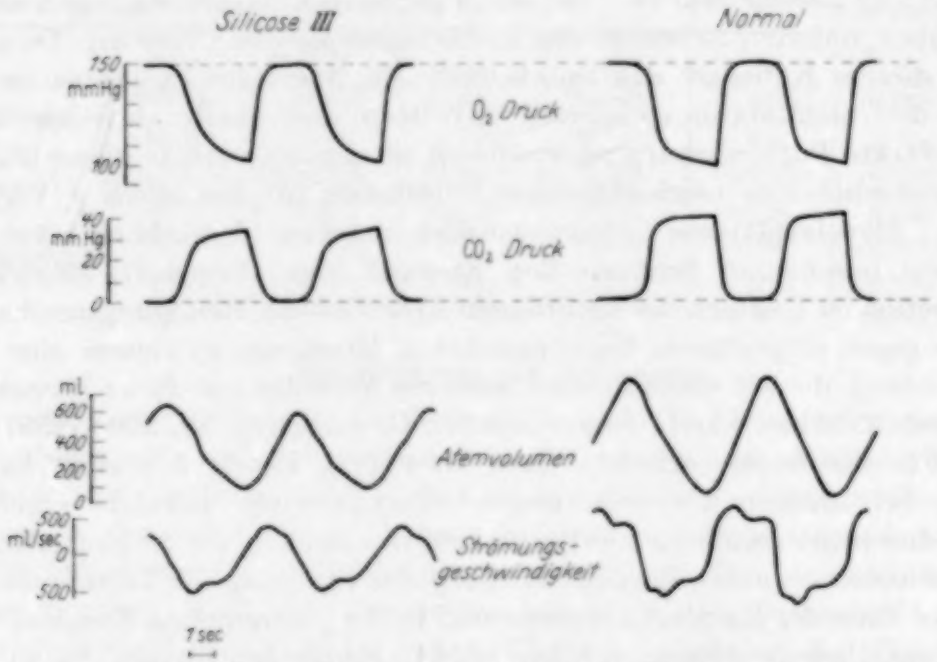


Abb. 2. O_2- und CO_2-Druck wurden nacheinander mit dem Massenspektrometer gemessen und dann übereinanderprojiziert. Die linke Bildhälfte gibt die Gasdrucke, das Atemvolumen und die Strömungsgeschwindigkeit über zwei Atemzüge bei einem Bergmann mit einer Silikose III wieder, die rechte Bildhälfte dieselben Atemgrößen bei einem lungengesunden, nicht-staubexponierten Arbeiter

Sauerstoff- und Kohlensäurekurven durch einen gekrümmten Verlauf bis zum Ende der Ausatmung, d. h. also ohne Bildung eines „Alveolarplateaus", gekennzeichnet. Bei den von uns untersuchten Bergleuten sehen wir diesen steilen Kurvenverlauf für den exspiratorischen Kohlensäurepartialdruck, wie er für das obstruktive Emphysem charakteristisch ist, relativ selten, dagegen für den exspiratorischen Sauerstoffpartialdruck recht häufig. Aus diesen unterschiedlichen exspiratorischen Kurvenabläufen für die Atemgase ergibt sich zwangsläufig eine Diskrepanz zwischen den respiratorischen Quotienten der gesamten Exspirationsluft und zum Zeitpunkt der Mitte der Ausatmungsphase. Die Ursache dieses Phänomens bei den Bergleuten mit und ohne Silikose ist unseres Erachtens in erster Linie in Verteilungsstörungen zu suchen.

Auch die höheren Werte für die prozentuale Änderung des respiratorischen Momentanquotienten pro Zeiteinheit in der zweiten

Exspirationsphase sowie für die prozentuale Änderung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses bei den Bergleuten im Alter von 50—59 Jahren gegenüber den gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern deuten auf Verteilungsstörungen hin. Diese Vorstellung geht von der Überlegung aus, daß sowohl bei der Silikose, einer herdförmigen Fibrose, als auch bei andersartigen staubbedingten Lungenveränderungen (z. B. fokales Emphysem) die Homogenität der Lungen beeinträchtigt sein kann. Am ausgeprägtesten waren die prozentualen Änderungen des respiratorischen Momentanquotienten und des Ventilations-Perfusionsverhältnisses bei Bergleuten mit einer Silikose I und II, wenn gleichzeitig ein Emphysem und ein bronchitisches Syndrom vorlagen (Tabelle 4). Man darf daher annehmen, daß diesen Komplikationen eine wesentliche Bedeutung für das Ausmaß der Verteilungsstörungen zukommt.

Wenn wir bei unseren bisherigen Untersuchungen das Augenmerk auf die zweite Hälfte der Exspirationsphase richteten, so ergab sich diese Beschränkung aus der Wahl unseres Themas. Dies schließt aber nicht aus, daß die erste Exspirationsphase für Untersuchungsziele anderer Art von besonderem Interesse ist.

Zusammenfassung

Vergleichende Gasanalysen der Exspirationsluft von 454 Bergleuten mit und ohne Silikose und 100 gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern hatten folgendes Ergebnis:

1. Der Kohlensäuredruck in der Mitte und am Ende der Ausatmung liegt bei den Bergleuten mit und ohne Silikose jenseits des 30. Lebensjahres durchweg niedriger als bei den gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern. Als Ursache werden Verteilungsstörungen diskutiert.

2. Während für die Kohlensäure bei Bergleuten mit und ohne Silikose im Alter von 50—59 Jahren — auch in Kombination mit bronchitischem Syndrom und Lungenemphysem — das „Alveolarplateau" ebenso ausgeprägt ist wie bei gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern, fehlt bei den Bergleuten oft eine Plateaubildung in der exspiratorischen Sauerstoffkurve. Aus dieser Beobachtung kann man ebenfalls auf das Vorliegen von Verteilungsstörungen schließen.

3. Auch die erhöhten Werte für die prozentuale Änderung des respiratorischen Momentanquotienten und des Ventilations-Perfusionsverhältnisses pro Zeiteinheit bei den Bergleuten mit und ohne Silikose in der Altersklasse von 50—59 Jahren weisen auf Verteilungsstörungen hin.

Literatur

Bruck, A., P. Haas u. W. Ulmer: Ein schnellanzeigender Ultrarotabsorptionsschreiber zur fortlaufenden Messung der Kohlensäurekonzentration in der Atemluft. Pflügers Arch. ges. Physiol. **259**, 142 (1954).

DuBois, A. B., R. L. Fowler, A. Soffer and W. O. Fenn: Alveolar CO_2 measured by expiration into the rapid infrared gas analyser. J. appl. Physiol. **4**, 526 (1952).

Luft, K. F.: Z. techn. Physik **24**, 97 (1943).

Muysers, K., u. F. Siehoff: Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruck während der Ausatmung bei Bergleuten und nicht-staubexponierten Arbeitern. Beitr. Silikose-Forsch., Bochum. Bericht über die von der Bergbau-Berufsgenossenschaft, Bochum, im November 1960 veranstaltete Tagung. (Im Druck.)

— — u. G. Worth: Anwendungsmöglichkeiten der Massenspektrometrie in der Lungenfunktionsdiagnostik. Klin. Wschr. **38**, 490—494 (1960).

— — G. Worth u. L. Gasthaus: Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem. I. Mitt. Das Verhalten der Gase im arteriellen Blut. Arch. Gewerbepath. Gewerbehgg. **18**, 358—369 (1961).

West, J. B., K. T. Fowler, P. Hugh-Jones and T. V. O'Donnell: Measurement of the ventilation-perfusion ratio inequality in the lung by the analysis of a single expirate. Clin. Sci. **16**, 529—547 (1957).

Worth, G., L. Gasthaus, W. Lühning, K. Muysers, F. Siehoff u. K. Werner: Lungenvolumina und Lungenzeitvolumina bei Kohlenbergarbeitern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 396 (1959).

Priv.-Doz. Dr. med. G. Worth,
Moers a. Rhein, Krankenhaus Bethanien

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 495—505 (1961)

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik in Wien
(Vorstand: Prof. Dr. K. Fellinger)

Zur Frage der nephrotoxischen Wirkung des Calciumdinatriumäthylendiamintetraacetats

Von

V. Lachnit, Wien

(Eingegangen am 27. April 1961)

Das Calciumdinatiumäthylendiamintetraacetat (= $CaNa_2$-EDTA) ist sicherlich mit Abstand bisher das beste Mittel, um eine kräftige Entbleiung durchzuführen. Nach seiner biochemischen Wirkung gehört es zu den sog. Chelaten, das sind chemische Verbindungen, die ähnlich wie Austauschharze die Fähigkeit besitzen, zusätzliche, scherenförmige Verbindungen mit bestimmten, meist zweiwertigen Kationen einzugehen. Der Ausdruck Chelate stammt aus dem Griechischen (= Krebsschere) und soll die Umklammerung des Metallions durch das organische Molekül ausdrücken; er wurde bereits 1920 von Morgan und Drew eingeführt.

Bekanntlich werden solche Chelate in zunehmendem Maße auch auf nichtmedizinischem Gebiet angewandt. Man kann damit z. B. den Kalk aus dem Wasser entfernen, Verunreinigungen oder Spurensubstanzen aus den Gemischen herausholen usw. Besonders elegant ist die Elimination von radioaktiven Substanzen aus anorganischem oder organischem Material (Foreman, Fuque et al.). Für diesen Zweck wird heute dem $CaNa_2$-EDTA das DPTA (= Diäthylentriaminpentaessigsäure) vorgezogen (Norwood).

Die zuerst von Schwarzenbach in vitro studierte Äthylendiamintetraessigsäure konnte trotz ihrer vorzüglichen Affinität zu gewissen Metallionen aber auch zu Erdalkalien wegen des niedrigen p_H nicht klinisch angewandt werden. Das Dinatriumsalz hatte nicht mehr diesen Nachteil; man kann mit dieser Substanz dem Organismus reichlich Calcium entziehen und damit eine schwere Hypocalcämie hervorrufen, die sogar bis zur Asystolie führt (Popovici et al.). Zusätzlich wirkt dieser Calciumentzug auch anticoagulatorisch. Diese Verbindung wurde in gewissen medizinischen Teilgebieten *lokal* verwendet; z.B. zur Harnsteinauflösung (Gebres u. Raymond) und zur Aufhellung von verkalkten Hornhauttrübungen (Grant).

Bringt man diese Verbindung in die Blutbahn ein, so stellt sich neben der geschilderten Gefahr der Hypocalcämie verständlicherweise eine massive Kalkurie ein (Spencer et al.), die zu einer stärkeren Tubulusschädigung führt. Alkalisierung des Harnes kann die Tubulusschädigung stark vermindern. Dudley et al. konnten nämlich zeigen, daß 1 g EDTA bei einem p_H von 7,4 100 mg Ca bindet, bei p_H von 6,0 nur 50 mg und unter einem p_H von 5,0 gebundenes Calcium sogar wieder abgibt, dies dann ausfällt und zur Tubulusschädigung führt. Daher ist es verständlich, daß Holland et al., Dudley et al., die täglich bis 300 mg/kg an meist terminale

Patienten mit extremer Hypercalcämie zufolge osteolytischer Metastasierung oder bei Myelom verabreichten, raschen Anstieg der harnpflichtigen Stoffe im Blut und darauffolgende Oligurie sahen. Die Autopsie zeigte schwere Tubulusdegeneration, die bis zur Nekrose führte, wobei im Tubuluslumen reichlich Kalk ausgefallen war.

Der Versuch, Blei-Dinatrium-EDTA Ratten als Kontrastmittel zur Darstellung der Gefäße und sogar der Harnwege zu verabreichen (Clark und Tomich), spricht gleichfalls für die relativ geringe Toxicität dieses Metallkomplexes. Diese Autoren gaben 100—500 mg/kg des Bleikomplexes oral, dann auch subcutan und schließlich intraperitoneal. Nach einigen Tagen war nur ein Bruchteil des verabreichten Bleies im Tierkörper nachzuweisen. Die Rattennieren zeigten überraschenderweise nur eine mäßige Schädigung der Tubulusepithelien. Dies veranlaßte des Südafrikaner Sapeika, diesen Blei-Natrium-EDTA-Komplex bei vier Personen als schattengebende Substanz zur intravenösen Pyelographie zu verwenden, wobei er bis 27 ml einer 50%igen Lösung verabreichte! Als dicker Brei (20%) wurden 5 g der Substanz zur Oesophagusfüllungen bei fünf Personen versucht. Bei den Individuen, die bis 13,5 g venös erhalten hatten, kam es zu einer akuten, allerdings vorübergehenden Hämolyse. Bei einigen Fällen wurde eine basophile Tüpfelung der Erythrocyten gesehen, aber nie eine wesentliche Vermehrung der Koproporphyrinurie. Dies bedeutet eine entsprechend solide Bindung des Bleis an das Komplexsalz. Bleibestimmungen im Blut wurden allerdings nicht vorgenommen.

Der Effekt der Bleinatrium- bzw. Dinatriumverbindung bei der Hypercalcämie kann verständlicherweise nicht mit der Wirkung des Calciumdinatrium EDTA (Edathamil) verglichen werden.

Über die ersten klinischen Anwendungen berichtete Belknap. In der Folge häuften sich die überwiegend günstigen Berichte, so daß heute die Literatur kaum mehr überblickt werden kann (s. Lachnit). Auffälligerweise wird diese Substanz selbst in Lehrbüchern als relativ starkes Nierengift angesehen! Reubi führt das $CaNa_2$-EDTA in seinem Lehrbuch für Nierenkrankheiten unter den Mitteln an, die häufig eine akute toxische Nephropathie auslösen. Auch bei Moeschlin wird diese Substanz unter den hauptsächlichen Nierengiften zitiert. Sieht man jedoch die einschlägige Literatur bezüglich der Nierenschädigungen genauer durch, so muß man feststellen, daß 1. die wenigen Arbeiten, die Nierenschädigungen nach Edathanilgaben bringen, immer wieder von den verschiedenen Autoren ohne eigene Erfahrung zitiert werden und daß 2. fast allen tödlichen Intoxikationen eindeutige Überdosierungen oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen vorlagen.

Bereits auf dem Meeting, das von Hardy 1952 in Boston einberufen worden war, um die Frage der Wirksamkeit und der klinischen Anwendbarkeit auf breiter Basis zu diskutieren, wurde vom Pathologen Tedeschi auf histologische Veränderungen in Leber und Nieren nach hohen $CaNa_2$-EDTA-Gaben bei seinen Hundeversuchen hingewiesen; er gab allerdings 200—300 mg/kg durch 5—35 Tage! Die LD_{50}-Dosis wurde je nach Tierart und Anwendungsmethode zwischen 500 und 7000 mg/kg gefunden (Reuber u. Bradley). Die relativ geringe Toxicität des $CaNa_2$-EDTA beruht eben darauf, daß der allergrößte Teil der Substanz rasch unverändert ausgeschieden wird: Bei intravenöser Zufuhr erscheinen innerhalb der ersten 6 Std bereits 98% im Harn (Foreman u. Trujillo).

Auf diesen Tierversuchen fußend empfahlen Foreman, Hardy, Belknap et al., die Einzeldosis von 0,5 g je 30 Pfund Körpergewicht = 13,6 kg, also etwa 2,5 g bei einem 70 kg schweren Individuum, nicht zu überschreiten, die doppelte Dosis als oberste Tagesdosis zu bezeichnen und nicht über 45 g innerhalb von 10 Tagen zu verabreichen. Nachher wäre unbedingt eine siebentägige Pause einzuschalten. Spätere Untersuchungen, die, wenn auch nur vorübergehende Nierenschädigungen

nachweisen ließen, veranlaßten manche Therapeuten, diese Dosen etwas geringer anzusetzen.

So verabreichten z. B. FOREMAN, FINNEGAN et al. bei einer mit Plutonium beladenen Chemikerin 4 Tage hindurch je 5 g in zwei gleichen Einzeldosen und nach einer Pause von 2 Tagen 12 Tage hindurch die gleich große Menge, Gesamtdosis 80 g in 18 Tagen! Am vorletzten Tag trat eine starke Proteinurie auf, und der Blutkalk stieg auf 13 mg-% an. Die Unterbrechung der Behandlung normalisierte rasch diese Befunde. In anschließend durchgeführten Rattenversuchen konnten sie zeigen, daß nach 200 mg/kg Körpergewicht bereits histologische Tubulusveränderungen auftreten können, während bei einer Tagesdosis von 62,5 mg/kg keinerlei Alterationen gesehen werden konnten, selbst wenn diese Gabe 16 Tage hindurch verabreicht wurde. Zum Unterschied von anderen Autoren (DUDLEY et al.) fanden sich die Nierenveränderungen in gleicher Stärke vor, gleichgültig, ob der Harn sauer oder alkalisch gemacht wurde.

Eine schwerste, irrtümlich angewandte *Überdosierung* lag im Falle von VOGT und COTTIER vor, der immer wieder zitiert wird, ohne daß die Frage der iatrogenen Überdosierung hervorgehoben wird. Es handelt sich um einen 58jährigen Patienten, bei dem sich eine chronische Bleivergiftung 4 Jahre zurückverfolgen ließ. Die Schwere der Vergiftung wird durch die heutzutage in unseren Gegenden kaum mehr festzustellende extreme Bleianämie beleuchtet: 2 Mill. Erythrocyten, Hb wurde nicht mitgeteilt, 18400 Leukocyten mit starker Linksverschiebung, 164% basophil Getüpfelte (!), im Harn Aceton in Spuren. Der Patient wurde irrtümlich mit einer $CaNa_2$-EDTA-Dosis behandelt, die täglich etwa 600 mg/kg betrug! Dies entspricht 40 g bei einem 70 kg schweren Individuum!! Nach einigen Tagen kam es zu einer Anurie, profusen Durchfällen, Exsiccose, der Reststickstoff war auf 200 mg-% angestiegen, und der Exitus trat in der Urämie ein.

MOESCHLIN beschrieb zwei Fälle einer toxischen Nephrose: Beim Fall eines 60jährigen Kranken fand sich gleichfalls eine schwere Anämie; 2,5 Mill Erythrocyten, Hb 40%, Urea 48 mg-%, schwere Koliken und Polyneuritis. Der Kranke erhielt 5 Tage hindurch auf zwei Dosen verteilt täglich 4 g des Komplexsalzes als Infusion. Nach jeder Infusion kam es zu Verwirrtheitszuständen, Kopfschmerzen und Übelkeit. Nachdem der Patient auch BAL und A.T. 10 erhalten hatte, wurde er noch einen Monat hindurch täglich mit 2,1 g peroral behandelt. Sein AZ hatte sich sehr gebessert. Hb war auf 81% angestiegen, und eine Gewichtszunahme von 17 kg war erzielt worden. Daraufhin infundierte man nochmals die Komplexverbindung. Nach den ersten beiden Infusionen von täglich 5 g (!) zeigten sich neuerliche Benommenheit und Kopfschmerzen, nach 4 Tagen wurde die Infusion wiederholt, worauf sich ein schwerstes cerebrales Krankheitsbild einstellte. Die Harnsekretion versiegte, der Rest-N stieg an. Der Obduzent fand eine schwerste nekrotisierende Nephrose.

Der zweite Fall, über den MOESCHLIN nur berichtete, wurde von einem anderen Schweizer Arzt beobachtet. Hier handelte es sich eindeutig um eine *Überempfindlichkeit* gegen das Medikament: Der 53jährige Patient, ein Maler, erhielt wegen chronischer Bleiintoxikation 2 g $CaNa_2$-EDTA intravenös und reagierte sofort mit schweren Verwirrtheitszuständen. Trotzdem bekam er am nächsten Tag wiederum 4 g und am 3. Tag 2 g!! Es traten eklamptische Zuckungen auf, dann Anurie und Exitus. In diesem Fall fand keine Autopsie statt, was betont werden muß, weil REUBER und BRADLEY irrtümlich die beim ersten Fall beobachteten schweren tubulären Nierenveränderungen diesem Falle zuordnen.

Der von REUBER und BRADLEY mitgeteilte Erkrankungsfall betrifft ein einjähriges Mädchen, das einige Zeit hindurch Bleipflaster gegessen hatte. Es bestand auch ein Infekt der oberen Luftwege eine erhebliche Anämie (8 g-% Hb), Pb-Gehalt

im Blut 76 γ-%. Das Mädchen erhielt *ambulant* (!) täglich 1 g $CaNa_2$-EDTA 3 Tage hindurch subcutan; dies entspricht einer täglichen Dosis von 125 mg/kg Körpergewicht. Erst 11 Tage nach der letzten Injektion wurde das Kleinkind im Spital aufgenommen, nachdem es 10 Tage hindurch häufig erbrochen hatte, sehr reizbar und die letzten 24 Std anurisch geworden war. Es bestand eine Pneumonie im linken Unterlappen, Rest-N 260 mg-%, deutliche Acidose (CO_2: 12 mÄqu.), Ca: 3,5 mÄqu., K: 5,5 mÄqu., Hb auf 7 g-% abgesunken. Nachdem die Cystoskopie keinen Harn ergeben hatte, wurde sogar eine retrograde Pyelographie durchgeführt! Eine Nierenbiopsie ergab hochgradig abgeflachte proximale Tubuli. Das Mädchen verstarb unter den Zeichen einer Urämie, nachdem es zu ausgedehnten Blutungen gekommen war und sich eine Perikarditis entwickelt hatte; eine künstliche Dialyse hatte nur einen vorübergehenden Erfolg bezüglich der Retention gehabt. Bei der Autopsie fand man eine z.T. purulente Perikarditis und Pleuritis, eine abscedierende Pneumonie, die sogar bereits beginnende Organisation zeigte. Die Niere zeigte oberflächliche Blutungen und schwere Degeneration der Tubuli. Besonders die proximalen Kanälchen besaßen z.T. ganz *flache* Epithelien. In den Sammelröhrchen fanden sich relativ wenige hyaline Cylinder. Auch diese Autoren meinen, daß die Dosis von 75 mg/kg Körpergewicht zu stark überschritten worden sei. Sie glaubten aber auch, daß die vorangegangene Lungenentzündung z.T. zum tödlichen Ausgang beigetragen hätte. Sie erwogen die hypothetische Möglichkeit, daß dieser s.c. were Infekt das im Knochen sonst fest gebundene Blei vom $CaNa_2$-EDTA herauslösen ließ und diese starke Bleikonzentration zur Tubulusläsion führte.

Weinig und Schwerd berichten über den Fall eines 59jährigen sehr unsauberen Drahtziehers, der 2 Jahre vor seiner Spitalaufnahme an Appetitlosigkeit, Magenschmerzen usw. erkrankt war. Bei der Aufnahme bestand eine mäßige Anämie von 3,6 Mill. Erythrocyten, 65% Hb, 10800 Leukocyten und eine Radialisparese rechts. Wegen des bereits vorher festgestellten erhöhten Bleiblutspiegels von 79 γ-% und einer Harnbleiausscheidung von 80 γ/l wurde eine Entbleiung mit Mosatil begonnen. Der Patient erhielt 300 ml Mosatil in einprozentiger Lösung mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Danach plötzlicher Fieberanstieg, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Krämpfe in den Extremitäten. Wiederholung der Infusion mit pyrogenfreiem Wasser nach 2 Tagen und die folgenden 3 Tage hindurch. Bei der vierten und fünften Infusion wieder Temperaturanstieg bis 39°, heftige Gliederschmerzen. Der Rest-N stieg rasch an, es kam zu Hämorrhagien am Stamm und den Extremitäten, und 5 Tage nachher trat der Exitus ein. Wegen Verdachtes einer schweren Überdosierung wurde eine gerichtliche Leichenöffnung durchgeführt. Die Autopsie ergab neben einer Bronchopneumonie und einer schweren toxischen Leberschädigung stärkere degenerative Tubulusepithelveränderungen. Vor allem in den Hauptstücken fanden sich Epithelablösungen und zahlreiche Eiweißcylinder in den stärkstens erweiterten Sammelröhrchen. In den Leichenteilen wurde reichlich Pb nachgewiesen, und zwar in absteigender Konzentration in der Niere, Leber und im Blut. Die Autoren, die Gerichtsmediziner sind, schreiben nun, daß sich der Verdacht einer zehnfachen Überdosierung als unrichtig herausstellte. In der Originalarbeit steht 300 cm³ zehnprozentige Mosatillösung, doch wurde dies in einer später gebrachten Korrektur auf 1% verbessert. Obwohl die Verfasser an eine vorgeschädigte Niere denken, diskutieren sie doch auch das Vorliegen einer Überempfindlichkeit. Für den Kliniker besteht nach den geschilderten Reaktionen (plötzlicher Fieberanstieg unter Schüttelfrost, heftige Schmerzen in allen Gliedmaßen) kein Zweifel, daß es sich um eine schwere Medikamentenunverträglichkeit gehandelt hat.

Leider steht auf den Mosatilpackungen nur, daß 10 cm³ des Ampulleninhaltes 100 mg Calcium entsprächen und keine Angabe bezüglich der

Konzentration des gesamten Komplexes. Überdies ist dieses Calcium nicht ionisiert, daher tritt auch kein Wärmegefühl auf, was von manchen Herstellern noch als Vorzug betont wird! Erst im Beipackzettel wird verzeichnet, daß es sich beim Mosatil um ein Calciumdinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure in 12%iger Konzentration handelt oder bei Mosatil forte in 24%iger Konzentration. Diese außerordentlich irreführenden Angaben, die ähnlich auch beim Eucalcium (Kwizda) und anderen Firmen vorliegen, sollten endlich korrigiert werden, da — wie die Erfahrung lehrte — sie zu schweren Überdosierungen führen können und tatsächlich geführt haben: s. Fall von COTTIER und VOGT.

1956 berichteten SHIELS et al. über den tödlichen Ausgang nach $CaNa_2$-EDTA-Gaben bei einem Fall, den sie allerdings nicht selbst untersucht hatten und über den ihnen nur berichtet worden war. Die Patientin hatte eine Pb-Lösung intravaginal eingebracht, um einen Abortus herbeizuführen, und war in einem äußerst desolaten Zustand eines akuten Vergiftungsbildes ins Krankenhaus gebracht worden. Kurz nach dem Beginn der $CaNa_2$-EDTA-Therapie (Dosis unbekannt) kam sie ins Koma. Es wurde noch ein zweiter Behandlungsversuch unternommen, doch verstarb die Patientin bald darauf. Nach Meinung des Pathologen war der Tod unvermeidbar gewesen, aber der tödliche Ausgang vielleicht durch die Behandlung beschleunigt worden.

Vorübergehende Eiweißausscheidung oder Oligurie beobachteten KNELLER et al. bei einem 20 Monate alten Kind, das nur 8 kg schwer war. Sie behandelten es mit dreimal täglich 0,5 g $CaNa_2$-EDTA in 100 ml physiologischer NaCl-Lösung, als Klysma verabreicht. Trotzdem sie diese Therapie 5 Tage hindurch fortsetzten, ging die Proteinurie rasch zurück: sie erzielten geradezu extreme Pb-Ausscheidungen im Harn; Steigerung auf das 200fache!

Wie wir bereits vor einiger Zeit mitteilten, konnten wir bei einer größeren Serie von chronisch Bleivergifteten oder Individuen mit erhöhtem Bleistrom nach $CaNa_2$-EDTA-Behandlung keinerlei pathologische Harnveränderungen und keine durch die Harnbilanz faßbare Oligurie feststellen. Ebenso stieg der Reststickstoff nicht an, er war allerdings bei einigen schweren Vergiftungsfällen bereits zu Beginn leicht erhöht. Wir untersuchten nun bei unserer letzten Patientenserie vor und nach der $CaNa_2$-EDTA-Behandlung auch die Nierenfunktion. Hiezu prüften wir die glomeruläre Filtration mit Hilfe der 24 Std-Kreatininclearance und die Tubulusfunktion mit der Phenolrotprobe nach ROWNTREE, wobei wir jedoch wie die meisten neueren Autoren (MÖLLER und BEDO) den 15 min-Ausscheidungswert bestimmten. Nach einer großen Versuchsreihe fanden wir bei nierengesunden Versuchspersonen fast stets Werte über 30% vor (HOLZER u. LACHNIT). Das Harnsediment wurde wiederholt untersucht, eine Flüssigkeitsbilanz aufgestellt, und die harnpflichtigen Stoffe wurden im Blut laufend kontrolliert. Die Ausscheidung von Calcium wurde nicht kontrolliert, da dies ja auch beim Menschen häufig durchgeführt worden ist. Tatsächlich vermag auch die $CaNa_2$-Verbindung zu einer erheblichen Steigerung der Calciumkonzentration des

Tabelle

Name, Alter, Beruf	Therapie (Gesamtdosis Mosatil)	Kreatininclearance in ml/min		Phenolrot in Prozent		Harnbefund		Blei im Harn (γ/l) Gesamtblei	
		vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Schi., Kurt, 35 Jahre, Farbenbrenner	16,8 g als Infusion	170	154	46	39	Alb.: negativ Sed.: o. B.	idem	456	275
Ka., Johann, 34 Jahre, Autogenschneider	1. Kur 14,4 g als Infusion 2. Kur 10,8 g intravenös	96	1. Kur 85 2. Kur 161	2. Kur 36	1. Kur 40 42	Alb.: negativ Sed.: o. B.	idem	2,8 mg/l nach 2. Kur 536 γ/l	1,26 mg/l
Ur., Rudolf, 24 Jahre, Bleigießer	19,2 g als Infusion	125	146	42,4	41,3	Alb.: negativ Sed.: o. B.	idem	388	—
Thü., Nikolaus, 27 Jahre, Anstreicher	14,4 g als Infusion	117	119,5	36	37,7	Alb.: negativ Sed.: o. B.	idem	337	
Schal., Friedrich, 33 Jahre, Farbenmischer	21,6 g als Infusion	163	126	51	42	Alb.: negativ Sed.: o. B.	idem	1070	1340
Te., Franz, 49 Jahre, Autogenschweißer	13,2 g intravenös (2. Kur)	71	127	42,8	36,4	Alb.: negativ Sed.: o. B.	idem	375	
Hu., Franz, 62 Jahre Akkuarbeiter	1. Kur 12 g als Infusion, 2. Kur 20,4 g als Infusion	96,6 91,6 66	 109 101	25,8 —	16 21	Alb.: negativ Sed.: spärl. Leuko, selten feingran. Cyl.	Alb.: negativ Sed.: wie oben	325 400	80 150 137

Za., Karl, 62 Jahre, Farbenmischer	1. Kur 13,2 g als Infusion, 2. Kur 14,4 g intravenös	120,9 85,8	76 115,4	35? 32,6 sehr wenig Harn	32,6 38,8	Alb.: negativ Sed.: o. B.	idem	281	219
Schö., Maria, 56 Jahre, Keramikerin (Blei)	19,2 g als Infusion + 7,2 g i. v.	123,7	92,3	29	19,1	Alb.: opal Sed.: vereinzelt Erythro, Leuko	idem	—	—
Schö., Johann, 26 Jahre, Farbenmischer	16,8 g als Infusion	92	90	43,5	42	Alb.: negativ Sed.: o. B.	idem	20?	

Harns zu führen (SPENCER et al.), was unseres Erachtens die wesentlichste renale Wirkung ist. Nierenfunktionsprüfungen wurden bei Einzelfällen vor und nach $CaNa_2$-EDTA-Gaben bereits durchgeführt. So sahen z. B. LANGE, PICKARDT et al. bei einem Fall, der insgesamt 125 g Mosatil innerhalb 6 Wochen erhalten hatte — oft täglich 4,8 g — keine Verschlechterung der Inulin- und PAH-Clearance. VERBANEK, TOUSSAINT et al. sahen bei sechs Fällen von Pb-Intoxikation, von denen zwei sogar einen erhöhten Kreatininspiegel hatten und deren Kreatininclearance vor der $CaNa_2$-EDTA-Therapie an der unteren Grenze der Norm lag, unmittelbar nach der $CaNa_2$-EDTA-Gabe bei drei Fällen eher noch höhere Kreatininclearancewerte, während die drei Fälle, die 2,4 g als Infusion bekamen, eine leichte Erniedrigung erkennen ließen.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ergaben die durchgeführten Nierenfunktionsproben nach einem ganzen Behandlungsturnus keine signifikante Verschlechterung. Siebenmal unter 13 Behandlungen stieg die 24 Std-Kreatininclearance an, bei sechs Fällen fiel sie gering ab; sie erreichte nur in einem Falle einen ausgesprochen pathologischen Wert. Die Phenolrotausscheidung hielt sich fast stets im Rahmen der Norm; sechsmal zeigte sich eine geringe Minderung der Phenolrotausscheidung nach einer turnusmäßigen Therapie mit Mosatil. Zweimal wurden allerdings leicht pathologische Werte (unter 20%) erreicht. Bei beiden dieser Fälle waren im Harnsediment bereits vor der Kur pathologische Elemente nachzuweisen. Eine Verschlechterung des Sedimentbefundes war nicht vorhanden. Nie sahen wir eine auch nur geringfügige Proteinurie nach $CaNa_2$-EDTA-Gaben auftreten.

Bezüglich der *Dosierung* des $CaNa_2$-EDTA gingen wir so vor, daß wir zuerst 1,2 g des Komplexsalzes in 150—200 ml 5%iger steriler Lävulose oder physiologischer Kochsalzlösung

langsam innerhalb 1 Std einfließen ließen. Bei guter Verträglichkeit wurden am nächsten Tag 2,4 g in gleicher Art verabreicht und dies je nach Schwere der Erkrankung, Körpergewicht, Bleigehalt des Harnes 7—10 Tage hindurch fortgesetzt. Die Gesamtdosis der Verbindung betrug somit 13,2—26,4 g. Nach diesem Turnus wurde die Nierenfunktion kontrolliert und nach 7tägiger Pause eventuell ein zweiter Behandlungsturnus angeschlossen. Wir gaben hier oft nur die erste Dosis als Infusion und setzten dann die Therapie als intravenöse Gabe fort, wobei jedoch sehr langsam injiziert wurde: Man sollte mindestens 3 min lang injizieren und die 10 ml-Ampullen in der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnen.

Die zu lange kontinuierlich fortgesetzte Therapie mit $CaNa_2$-EDTA ist auch aus anderen Gründen nicht indiziert. Man weiß jetzt, daß neben den Fremdmetallen andere Spurensubstanzen wie Magnesium, Kupfer, Zink, Eisen u.a. (Perry u. Schroeder) und auch eventuell Kalium aus dem Organismus entfernt werden; man hat auch versucht, dies therapeutisch nutzbar zu machen. Für eine wesentliche Beeinflussung des Magnesiumspiegels ergeben aber exakte Untersuchungen keinen Hinweis (Hardy, Alkins et al.). Die Wirkung des Komplexbildners auf die Kupferausscheidung reicht selbst bei der Wilsonschen Krankheit nicht aus, um die Kupferbilanz negativ zu gestalten (Lange). Auch die Kaliumausscheidung dürfte bei Verwendung von $CaNa_2$-EDTA kaum nennenswert erhöht werden. Verbanek, Toussaint et al. fanden sogar eher geringere Kaliumexkretion. Eisen wird allerdings vermehrt renal ausgeschieden: bei gesunden Versuchspersonen statt 35 γ/die 500 γ/die. Dies macht bei einer zehntägigen Behandlungsperiode 5 mg renalen Eisenverlust aus, was etwa 11 ml Vollblut entspricht. Dies dürfte wohl kaum bilanzmäßig ins Gewicht fallen. Eine diskontinuierliche Behandlung in der genannten Dosierung läßt ein eventuelles Defizit an diesen Spurenstoffen nicht deutlich werden oder bald ausgleichen.

Französische Autoren (Frühauf, Albahary et al.), die zum größten Teil die Entbleiung ambulant vornehmen, verabreichen gleich am ersten Tage das $CaNa_2$-EDTA intravenös; die erste Dosis halten sie allerdings etwas geringer (um 1 g), um dann auf eine tägliche Einzeldosis von 2 g zu steigern. Nach der Aussage des Pariser Klinikers Albahary hat dieses Vorgehen bisher mit Ausnahme leichter Überempfindlichkeitsreaktionen, die nicht stets zum Absetzen des Mittels zwangen, nicht zu faßbaren Schädigungen geführt. Amerikanische Autoren (Kehoe u.a.) sind allerdings eher der Meinung, daß man die Infusionen vorziehen sollte. Nach ihren Untersuchungen würde die Bindung und Elimination von Blei bei diesem Vorgehen intensiver sein. Der wesentliche Vorteil ist aber doch darin gelegen, daß eventuelle Überempfindlichkeitsreaktionen früh erkannt und die parenterale Gabe unterbrochen werden kann. Die

von TEISINGER u. Mitarb. angeregte Aerosoltherapie hat wohl nur wissenschaftliches und eventuell prophylaktisches Interesse. Auch die perorale Entbleiung, die von einigen Autoren versucht wurde (PAGNETTO et al., REINL u.a.), kann z.T. nicht unerhebliche Bleimengen über den Harn zur Ausscheidung bringen, wenn auch die parenterale Zufuhr ungleich höhere Quantitäten eliminiert. Die relativ geringe Wirksamkeit der peroralen Dosen ist durch die geringe Resorption des Komplexbildners bei oraler Gabe zu erklären (FOREMAN u. TRUJILLO).

Zusammenfassung

Bei kritischer Würdigung der bisherigen Literaturangaben über eine nephrotoxische Wirkung des Komplexbildners $CaNa_2$-EDTA konnte festgestellt werden, daß es sich bei den relativ seltenen derartigen Hinweisen z.T. um grobe Überdosierungen, z.T. um schwere Überempfindlichkeitsreaktionen handelte. Nachdem bereits frühere Untersucher wie insbesondere amerikanische und französische Autoren keine faßbaren renalen Schädigungen nach den Gaben des Komplexsalzes nachweisen konnten, wird hier über Nierenfunktionsuntersuchungen vor und nach Gaben von $CaNa_2$-EDTA berichtet: Das Glomerulumfiltrat blieb unverändert; nur fallweise wurde eine mäßige Minderung der tubulären Nierenfunktion festgestellt, wenn die angegebene Dosierung nicht überschritten wurde. Im Gegensatz zu manchen Autoren, die das Komplexsalz intravenös verabreichen, wird besonders im Beginn eine Infusionsbehandlung vorgezogen; damit können unerwünschte Reaktionen des Organismus vermieden werden. Ungenaue Zitierungen von Vergiftungserscheinungen ohne Angabe der Begleitumstände und insbesondere der Dosierung und unexakte Angaben der Firmen auf den Packungen, die zu solchen Überdosierungen Anlaß geben, haben das bisher beste und unseres Erachtens relativ unschädliche Entbleiungsmittel in Mißkredit gebracht.

Literatur

BELKNAP, E. L.: EDTA in the treatment of lead poisoning. Industr. Med. Surg. **21**, 305 (1952).

CLARK, B. J., and E. G. TOMICH: Pharmacological studies on lead EDTA. Brit. med. J. **1955II**, 831.

DUDLEY, H. R., A. C. RITCHIE, A. SCHILLING and W. H. BAKER: Pathologic changes associated with the use of sodium ethylene diamine tetra-acetate in the treatment of hypercalcemia. New. Engl. J. Med. **252**, 331 (1955).

FOREMAN, H. H., C. FINNEGAN and C. C. LUSHBAUGH: Nephrotoxic hazard from uncontrolled edathamil calcium-disodium therapy. J. Amer. med. Ass. **160**, 1042 (1956).

— P. A. FUQUÉ and W. D. NORWOOD: Experimental administration of ethylenediamine tetraacetic acid in plutonium poisoning. Arch. industr. Hyg. **10**, 226 (1954).

Foreman, H. H., H. L. Hardy, E. L. Belknap and T. L. Shipman: Use of calcium ethylenediaminetetraacetate in cases of lead intoxication. Arch. industr. Hyg. **7**, 148 (1953).

—, and T. T. Trujillo: The metabolism of C^{14}-labeled ethylenediaminetetraacetic acid in human beings. J. Lab. clin. Med. **43**, 566 (1954).

Gebres, R. F., and S. Raymond: Ethylenediaminetetraacetic acid as a solvent for urinary calculi. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **74**, 715 (1950).

Grant, W. M.: New treatment for calcific corneal opacities. Arch. Ophthal. (Chicago) **48**, 681 (1952).

Hardy, H., H. B. Elkins, B. P. Ruotolo, J. Quinby and W. H. Baker: Use of monocalcium disodium ethylene diamine tetra-acetate in lead poidoning. J. Amer. med. Ass. **154**, 1171 (1954).

Holland, I. F., E. Danielson and A. Sahagian Edwards: Use of ethylene diamine tetra acetic acid in hypercalcemic patients. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **84**, 359 (1953).

Holzer, G., u. V. Lachnit: Dtsch. Arch. klin. Med. (im Druck).

Kehoe, R. A.: Misuse of edathamil calcium disodium for prophylaxis of lead poisoning. J. Amer. med. Ass. **157**, 341 (1955); mündliche Mitteilung: 13. Int. Kongr. für Arbeitsmed, New York 1960.

Kneller, L. A., H. S. Uhl and J. Brem: Succesful calcium disodium ethylene diamine tetra-acetate treatment of lead poisoning in an infant. New Engl. J. Med. **252**, 338 (1955).

Lachnit, V.: Die Therapie der Bleiintoxikation. Wien. Z. inn. Med. **40**, 321 (1959).

Lange, J.: Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel von Leberkrankheiten. Stuttgart 1958.

— E. Pickardt u. E. Weinig: Zur Diagnostik und Therapie von Bleischäden mit Komplexbildnern. Ärztl. Wschr. **14**, 105 (1959).

Moeller, J., u. A. Bedő: Die Phenolsulphonphthaleinausscheidung als Funktionsprüfung der Niere. Ärztl. Wschr. **7**, 1125 (1952).

Moeschlin, S.: Zur Klinik und Therapie der Bleivergiftung mit Bericht über eine tödliche toxische Nephrose durch Ca-EDTA (Calciumversenat). Schweiz. Med. Wschr. **87**, 1091 (1957).

— Klinik und Therapie der Vergiftungen, 3. Aufl. Stuttgart 1959.

Morgan, G. T., u. H. D. Drew: Zit. nach Weinig u. Schwerd.

Norwood, W. D.: Effectiveness of DTPA in removing plutonium and other radioisotopes from humans. 13. Int. Kongr. für Arbeitsmed., New York, Juli 1960.

Pagnotto, L. D., H. B. Elkins and I. Bayka: Oral administration of edathamil calcium disodium (calcium disodium versenate). Arch. ind. Health **17**, 29 (1958).

Perry, H. M., and H. A. Schroeder: Lesions resembling Vitamin B-complex deficiency and urinary loss of zinc produced by ethylenediamine tetra-acetate. Amer. J. Med. **22**, 168 (1957).

Popovici, A., Ch. F. Geschickter, A. Reinovsky and M. Rubin: Experimental control of serum calcium levels in vivo. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **74**, 415 (1950).

Reinl, W.: Prophylaxe bei Bleiarbeitern mit oralen Gaben von Dicalciumäthylendiamintetraessigsäure (Ca_2 EDTA). Zbl. Arbeitsmed. **6**, 5 (1956).

Reuber, M. D., and J. E. Bradley: Acute versenate nephrosis occurring as the result of treatment for lead intoxication. J. Amer. med. Ass. **174**, 263 (1960).

Reubi, F.: Nierenkrankheiten. Bern: H. Huber 1960.

Rowntree, L. G., and I. T. Geraghty: Experimental and clinical study of functional activity of kidneys by means of P. S. P. J. Pharmacol. exp. Ther. **1**, 597 (1910).

Safeika, N.: Radiographic use of lead EDTA in man. Brit. med. J. **1955II**, 167.
Schwarzenbach, G.: Chimica **8**, 1 (1948).
Shiels, D. O., D. L. G. Thomas and E. Kearlsy: Treatment of lead poisoning by edathamil calcium disodium. Arch. ind. Health **13**, 489 (1956).
Spencer, H., V. Vankinscott, J. Lewin and D. Laszlo: Removal of calcium in man by ethylenediaminetetraacetic acid. A metabolic study. J. clin. Invest. **31**, 1023 (1952).
Tedeschi, C.: Diskussionsbemerkung. Arch. industr. Hyg. **7**, 144 (1953).
Truhaut, R., C. Albahary, C. Boudène et H. Desoille: Edathamil calcique disodique et prévention du saturnisme. 13. Int. Kongr. für Arbeitsmed., New York, Juli 1960.
Verbanck, M., Ch. Toussaint, N. Toppet, H. Bastenier, P. Deslypère et Degraef-Millet: Etude métabolique des effect de l'EDTA. calcique dans le saturnisme latent. Arch. Mal. prof. **20**, 21 (1959).
Vogt, W., u. H. Cottier: Nekrotisierende Nephrose nach Behandlung einer subakut-chronischen Bleivergiftung mit Versenat in hohen Dosen. Schweiz. med. Wschr. **87**, 665 (1957).
Weinig, E., u. W. Schwerd: Nil nocere! Gefahren bei der Behandlung der Bleiintoxikation mit Calciumversenat („Mosatil", „Komplexon"). Münch. med. Wschr. **100**, 1788 (1958).

Prof. Dr. V. Lachnit,
II. Medizinische Universitätsklinik, Wien IX (Österreich), Garnisongasse 13

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 506—510 (1961)

Aus dem Hygienischen Institut der Medizinischen Universität Pécs
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. Lajos Kun)

Untersuchungen über die Gestaltung der Bluteiweißfraktionen von silikosekranken Porzellanfabrikarbeitern

Von

L. Kun und E. Mérő, Pécs

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 27. April 1961)

Es finden sich im Schrifttum der letzten Jahre immer häufiger Untersuchungen über die Veränderungen der Bluteiweißfraktionen von Staublungenkranken.

H. Bauer (1949) hat an der Baaderschen Klinik wohl als erster die Bluteiweißfraktionen bei Silikotuberkulose geprüft.

Nach den Untersuchungen von Vigliani u. Mitarb. (1950) stellt in Silikosefällen der Anstieg der γ-Globuline die einzige als konstant zu betrachtende Serumproteinveränderung dar, während der Gesamteiweißwert beinahe unverändert bleibt. Wuhrmann und Wunderly (1955) sowie Gemini u. Mitarb. bestätigen auf Grund ihrer Untersuchungen gleichfalls den Anstieg der γ-Globuline.

Daneo (1957) beschrieb nebst Vermehrung des γ-Globulins ein Absinken der Albumine bei normalen oder subnormalen Gesamteiweißwerten.

Barhad u. Mitarb. (1958) fanden an Hand ihrer Untersuchungen, daß zwischen der Gestaltung der Eiweißfraktionen und dem Fortschreiten der Silikose ein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht, d. h. daß ein Absinken der Albumine und ein Anstieg der γ-Globuline für die einzelnen Stadien der Krankheit einen ziemlich sicheren Stützpunkt ergeben. (Die angegebenen Werte der angeführten Verfasser sind: Albumin Si I: 47,0%; Si II: 45,1%; Si III: 43,1%. γ-Globulin Si I: 27,1%; Si II: 29,0%; Si III: 29,7%.)

Buscarini und Nicrosini (1959) fanden im Laufe ihrer in einer Keramikfabrik angestellten Untersuchungen, daß bei Silikosekranken nebst Erhöhung des Gesamteiweißes die Werte von α_2-Globulin und γ-Globulin steigen, während sich die Werte der Albuminfraktion auf normaler Höhe bewegen. Nach ihren Erfahrungen sind die Schwankungen der α_2-Globuline — den verschiedenen Stadien der Silikose entsprechend — ausgesprochener als die Änderungen der γ-Globulinwerte (α_2-Globulin Si I: 0,84 g-%; Si II: 0,79 g-%; Si III: 0,95 g-%. In den verschiedenen Stadien der Silikose steigt der Wert der γ-Globuline an, auch nach den vorerwähnten Verfassern allmählich, doch in geringerem Maße (γ-Globulin Si I: 1,70 g-%; Si II: 1,72 g-%; Si III: 1,75 g-%).

Nach Beckmann und Hilgers (1959) zeigen die Werte des Gesamteiweißes sowie die der Albuminfraktion in den Frühstadien der Silikose eine mäßige Verminderung und einen Anstieg der γ-Globuline.

Nach den Untersuchungsergebnissen von Timár (1957) übersteigt bei fortschreitender Fibrose der Mittelwert der γ-Globuline den der Kontrollgruppe.

Untersuchungsmaterial und Methode

Wir stellten unsere Untersuchungen in der Pécser Porzellanfabrik an. Es wurden unter den Arbeitern der Fabrik auf Grund der klinischen Befunde 26 Silikosekranke ermittelt; 14 Kranke befanden sich im Stadium Si I und 12 Kranke im Stadium Si II (17 Männer und 9 Frauen). Hinsichtlich der Staubexposition zeigt sich zwischen den Untersuchten je nach Arbeitsstätte kein nennenswerter Unterschied. In bezug auf die Altersverteilung standen die meisten Untersuchten im Alter zwischen 40 und 49 Jahren; sie waren größtenteils (in 70%) über 20 Jahre lang der Staubeinwirkung ausgesetzt.

Als Kontrolle dienten die Seren von 20 Blutspendern verschiedenen Geschlechtes und Alters. Wir bestimmten das Gesamteiweiß mit der Biuretmethode. Die Elektrophorese wurde nach GRASSMANN durchgeführt, unter Verwendung eines Veronal-Natriumacetat-Puffers von p_H 8,6, Macherey-Nagel-Papier und bei einer Laufzeit von 16 Std bei 160 V. Die Papierstreifen wurden mit saurem Fuchsin gefärbt und anschließend mit 0,02 n Natronlauge eluiert. Die Auswertung erfolgte mit dem Pulfrichschen Photometer; die gewonnenen Werte wurden nach den gebräuchlichen statistischen Methoden verarbeitet.

Resultate

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte der Serumeiweißfraktionen der Kontrollgruppe samt der ± Standard-Deviation in g-% dargestellt.

Tabelle 2 zeigt die individuellen Werte der Serumeiweißfraktionen der Silikosekranken.

Tabelle 1

Gesamteiweiß	Albumin	Globuline			
		α_1	α_2	β	γ
6,6 ±0,52	4,34 ±0,43	0,22 ±0,06	0,52 ±0,10	0,63 ±0,07	0,91 ±0,16

Aus den Angaben der Tabelle ergibt sich, daß die Gesamteiweißwerte der im Stadium Si I befindlichen Kranken in der Minderzahl der Fälle den Mittelwert der Kontrollgruppe übersteigen, in der Mehrzahl der Fälle jedoch um den Durchschnittswert herum oder darunter liegen. Im Stadium Si II finden wir dagegen eine Erhöhung der Gesamteiweißwerte — im Vergleich zur Kontrollgruppe — eine Steigerung (in einem Falle fanden wir einen etwas unterhalb des Normwertes liegenden Wert). Es ist ferner aus der Tabelle ersichtlich, daß die Albumine in der Gruppe Si I in den meisten Fällen um den Normalwert oder darunter liegen, während in der Gruppe Si II in der größeren Hälfte der Fälle ein ausgesprochener Anstieg zu beobachten ist.

Der γ-Globulinwert ist in der Gruppe Si I in der einen Hälfte der Fälle niedriger als die Mittelwerte der Kontrollgruppe, in der anderen Hälfte dagegen höher. In dieser Gruppe überschreitet der Durchschnittswert des γ-Globulins den der Kontrollgruppe. In der Gruppe Si II finden sich nur in zwei Fällen niedrigere Werte als die Mittelwerte

Tabelle 2. *Die prozentuale Verteilung der Serumeiweißfraktionen vom Silikosegrad I-II*

Zahl	Geschlecht	Gesamteiweißfraktion	Albumine	Globuline			
				α_1	α_2	β	γ
			Si I				
1	♂	7,7	5,15	0,22	0,71	0,66	0,96
2	♂	6,4	4,23	0,20	0,39	0,64	0,98
3	♂	7,1	4,58	0,20	0,45	0,55	1,31
4	♂	6,9	5,13	0,17	0,45	0,51	0,64
5	♂	7,3	4,67	0,20	0,44	0,63	1,35
6	♂	6,9	4,38	0,17	0,46	0,49	1,40
7	♂	6,9	4,28	0,17	0,17	0,75	1,53
8	♂	6,4	4,36	0,19	0,38	0,55	0,88
9	♂	7,5	5,00	0,22	0,43	0,68	1,16
10	♂	6,5	3,95	0,24	0,38	0,79	1,17
11	♂	5,9	3,83	0,22	0,51	0,49	0,81
12	♂	5,5	3,61	0,20	0,38	0,47	0,88
13	♂	6,0	4,04	0,24	0,35	0,51	0,87
14	♂	6,0	3,94	0,23	0,38	0,58	0,88
			Si II				
1	♀	7,5	4,63	0,31	0,31	0,67	1,57
2	♀	6,9	4,54	0,13	0,45	0,59	1,19
3	♀	7,1	4,51	0,23	0,52	0,60	1,23
4	♀	7,1	5,03	0,15	0,50	0,52	0,89
5	♀	8,4	5,58	0,14	0,56	0,56	1,31
6	♀	6,9	4,44	0,26	0,43	0,61	1,16
7	♀	6,9	4,65	0,27	0,46	0,59	0,93
8	♀	6,5	4,39	0,20	0,36	0,56	1,02
9	♀	7,1	4,62	0,23	0,45	0,67	1,12
10	♀	7,3	5,00	0,25	0,39	0,57	1,08
11	♀	7,3	5,39	0,20	0,33	0,56	0,81
12	♀	7,1	4,76	0,23	0,48	0,66	0,96

der Kontrollgruppe; in zehn Fällen ist dagegen ein Anstieg wahrnehmbar. Die α_2-Fraktion zeigt weder in der Gruppe Si I, noch in der Gruppe Si II eine verwertbare Änderung oder es ist eher eine gewisse Verminderung zu beobachten.

Tabelle 3. *Mittelwerte der Serumeiweißfraktionen in den Gruppen Si I und Si II der Staublungenkranken samt der* $\pm$ *Standard-Deviation* (in g-%)

Gruppe	Gesamteiweiß	Albumin	Globulin			
			α_1	α_2	β	γ
Si I	6,6	4,37	0,20	0,42	0,59	1,05
	$\pm$0,57	$\pm$0,48	$\pm$0,02	$\pm$0,10	$\pm$0,10	$\pm$0,26
Si II	7,2	4,80	0,22	0,43	0,60	1,11
	$\pm$0,47	$\pm$0,3	$\pm$0,05	$\pm$0,07	$\pm$0,04	$\pm$0,20

Die Daten der Tabellen 2 und 3 sowie die der Abb. 1 zeigen, daß in den verschiedenen Stadien der Silikose die einzelnen Serumeiweiß-

fraktionen gewisse Veränderungen aufweisen, die vorzugsweise durch Ansteigen der γ-Globuline zum Ausdruck kommen. Auch der Albuminspiegel zeigt eine Erhöhung. (Es sei bemerkt, daß einige Verfasser eine minimale Abnahme des Albumins oder seine Schwankungen um die normale Höhe beobachteten.) Wir fanden in unseren beiden untersuchten Gruppen ein Absinken des α_2-Globulins. Der Wert der Fraktionen α_1 und β weicht vom Mittelwert der Kontrollgruppe in geringem Maße ab.

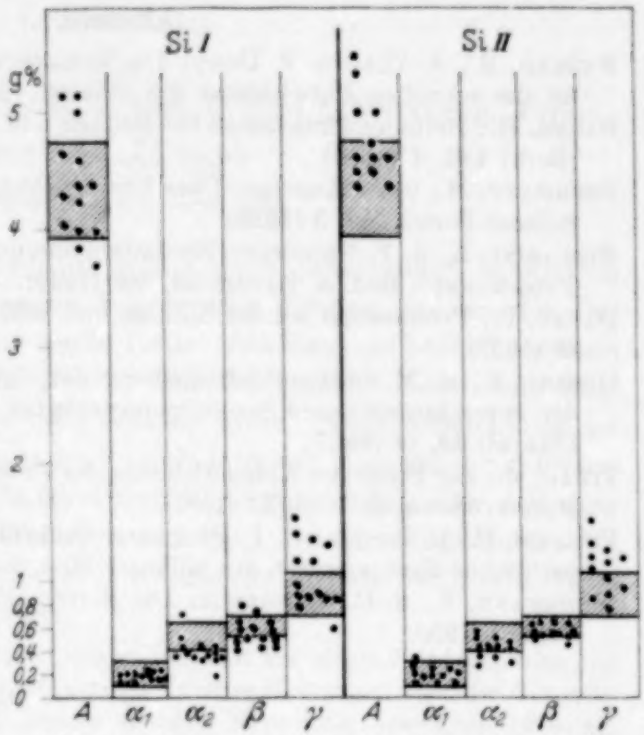


Abb. 1. Verteilung der Serumeiweißfraktionen in Gruppen von Silikosegrad I—II. Die schraffierte Fläche ist die ±-Standardabweichung von den Mittelwerten der Serumeiweißfraktionen der Kontrollgruppe

In Tabelle 3 sind die Durchschnittswerte der Gruppen Si I und Si II wiedergegeben. In der Gruppe Si I stimmt der Gesamteiweißwert mit den Werten der Kontrollgruppe überein, während die Gruppe Si II eine Erhöhung aufweist. Die Mittelwerte der einzelnen Fraktionen zeigen in der Gruppe Si II — im Vergleich zur Gruppe Si I — gleicherweise einen Anstieg. Diese Steigerung tritt am deutlichsten im Albumin- und im γ-Globulinspiegel in Erscheinung. Nach den Untersuchungsergebnissen von Nicrosini und Buscarini nehmen in der Gruppe Si II die Werte der Fraktionen α_1 und α_2 im Vergleich zur Gruppe Si I ab, während die des Gesamteiweißes und der übrigen Fraktionen steigen. In unserem Untersuchungsmaterial finden sich keine Fälle im Stadium III; nach den Untersuchungen der vorerwähnten Verfasser ist jedoch im Stadium Si III — nach dem Absinken der Fraktionen α_1 und α_2 im Stadium II — eine Steigerung zu beobachten. In unserem Material zeigt sich die Erscheinung bereits im Stadium Si II.

Zusammenfassung

Verfasser haben die Gestaltung der Serumeiweißfraktionen von 26 silikosekranken Porzellanfabrikarbeitern in den Stadien I und II einer Untersuchung unterzogen.

Der Gesamteiweißwert stimmt in der Gruppe Si I mit den Werten der Kontrollgruppe überein, während in der Gruppe Si II ein Anstieg zu beobachten ist.

Die Werte der einzelnen Eiweißfraktionen vermehren sich in den Gruppen Si I und Si II in gleicher Weise. Am bemerkenswertesten ist der Anstieg im Albumin- und im γ-Globulinspiegel.

Literatur

Barhad, B., A. Vlad u. F. Dron: Die Veränderungen der Serumelektrophorese bei der schnellen Entwicklung der Silikose. Med. d. Lavoro **49**, 419 (1958).

Bauer, H.: Bluteiweißfraktionen bei Silikose und Siliko-Tuberkulose. Arch. Hyg. (Berl.) **133**, 4 (1950).

Beckmann, H., u. A. Hilgers: Über Untersuchungen bei der Frühsilikose. Beitr. Silikose-Forsch. **59**, 3 (1959).

Buscarini, L., u. F. Nicrosini: Serumproteine und Serumlipoproteine bei Siliko-Tuberkulose. Med. d. Lavoro **50**, 368 (1959).

Daneo, P.: Proteinämie bei der Silikose und Siliko-Tuberkulose. Pathologica **49**, 69 (1957).

Gemini, P., u. M. Sappa: Untersuchung der elektrophoretischen Eigenschaften der Serumproteide und Serumlipoproteide bei Siliko-Tuberkulose. Folia med. (Neapel) **40**, 44 (1957).

Timár, M.: Zur Frage der Kategorisierung der Pneumokoniose und ihre Diagnostik. Munkavédelem **2**, 5—8, 33 (1957).

Vigliani, E., E. Boselli u. L. Pecchiai: Untersuchungen über die Hämoplasmopathischen Komponenten der Silikose. Med. d. Lavoro **41**, 33 (1950).

Wuhrmann, F., u. C. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Milano: Vallardi 1955.

Prof. Dr. Dr. Lajos Kun,
Pécs (Ungarn), Kossuth tér 3/a

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 511—523 (1961)

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Erfurt
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. H. Güthert)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Bagasse- und Getreidestaublunge

II. Mitteilung

Von

H. Güthert, H. Schanzenbach, K. Pollak und L. Schaefer, Erfurt

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. Juni 1961)

Unter den organischen Stäuben, die nach jahrelanger Inhalation chronische Lungenveränderungen hervorrufen können, spielen der Getreide- und Bagassestaub eine große Rolle. Als Bagasse bezeichnet man das bei der Erzeugung von Zucker aus Zuckerrohr anfallende ausgepreßte Restmaterial. Die Möglichkeit einer Staubentwicklung ist gegeben, wenn das Zuckerrohrstroh nach längerer Lagerung im Freien austrocknet und in kleine Partikel zerfällt (Salfelder). Die mit dem Transport oder bei der Weiterverwendung dieser ausgetrockneten Bagasse beschäftigten Arbeiter sind in erhöhtem Maße dem sich dabei entwickelnden Staub ausgesetzt.

Bezüglich der in der Literatur vorliegenden, sich vorwiegend auf klinische und röntgenologische Beobachtungen stützenden Veröffentlichungen über die Getreide- und Bagassestaublunge sei auf unsere frühere Mitteilung verwiesen (Pollak, Güthert, Schanzenbach). Autoptische Untersuchungen liegen sowohl für die Getreidestaublunge (Börger, Doerr, Rüttner und Stofer) als auch für die Bagassestaublunge (Sodemann und Pullen, Hunter und Perry, Mañas, Salfelder) nur in geringer Zahl vor, das gleiche gilt für tierexperimentelle Untersuchungen (Zettergren; Stephanopoli de Comnéne und Besson; Gerstl, Tager und Marinaro). Wir sind in unseren früheren Mitteilungen schon ausführlich auf diese Veröffentlichungen eingegangen. Erwähnt sei noch eine kürzlich von Salfelder veröffentlichte Arbeit, die sich mit der Nachuntersuchung der Lungenschnitte eines bereits im Jahre 1956 veröffentlichten, auf Bagassosis verdächtigen Obduktionsfalles beschäftigt. Der Patient war während seines Lebens in erhöhtem Maße Bagassestaub ausgesetzt und war mit der klinischen Diagnose „respiratorisches Syndrom" ad exitum gekommen. Nach Jahren konnten in den Lungenschnitten mit Hilfe einer Spezialfärbung Pilze nachgewiesen werden, die als Ursache für die Entstehung multipler frischer Granulome und einer doppelseitigen akuten Pneumonie angesehen werden. Eine ebenfalls bestehende chronische Lungenfibrose wird als Folge einer Mischstaubinhalation aufgefaßt.

Wir haben in früheren Mitteilungen über Lungenveränderungen bei Ratten nach intratrachealer Applikation von feingemahlenem venezuelanischem Bagassestaub sowie verschiedener unzerkleinerter Getreidestäube berichtet (Ehrhardt und Güthert, Pollak, Güthert und Schanzenbach). Bei beiden Versuchsreihen applizierten wir teils frischen, teils sterilisierten Staub. Die Ergebnisse beider

Untersuchungsreihen stimmten im wesentlichen überein. Abhängig von der Überlebensdauer nach der stets einmaligen Injektion fanden sich in beiden Fällen zunächst eitrige Bronchitiden und Bronchopneumonien, später bronchiektatische Kavernen und schließlich intrapulmonale Fremdkörpergranulome mit darin nachweisbaren Staubteilchen. Sowohl bei den Bagasse- als auch bei den Getreidestaubversuchen sahen wir niemals silikoseähnliche Bilder oder auch nur angedeutete fibroplastische Veränderungen. Unterschiedlich fanden wir bei den Versuchsreihen die Verteilung der Fremdkörpergranulome auf das Lungenparenchym. Der in einer Vibratommühle auf eine durchschnittliche Korngröße von 2—4 μ und darunter gebrachte Bagassestaub verursachte Fremdkörperherde, die entweder im Bereich größerer oder kleinerer Lungenabschnitte, wahrscheinlich dem Ausbreitungsgebiet eines kleineren Bronchus entsprechend, lagen oder als disseminierte Einzelherde, offenbar im Endgebiet eines Bronchiolus respiratorius vorkamen. Außerdem fanden sich ausgedehnte interstitielle Herde im Lungengerüst. Die relativ großen Getreidestaubpartikel führten zu Fremdkörperreaktionen, die stets nur in Bronchusnähe zu finden waren. Diese Unterschiede in der Lokalisation der Fremdkörpergranulome führten wir auf die unterschiedliche Korngröße der applizierten Staubarten zurück. Die ausgesprochen chronisch-eitrigen Bronchusveränderungen in Form der bronchiektatischen Kavernen traten bei den mit Getreidestaub bestäubten Tieren nur nach Applikation von unsterilem Staub auf. Dagegen fanden sich schwere entzündliche Veränderungen auch bei Tieren, die mit sterilisierter Bagasse behandelt worden waren.

In der vorliegenden Versuchsreihe, bei der wir in der Vibratommühle zerkleinerten Getreidestaub und unzerkleinerten Bagassestaub Ratten intratracheal applizierten, kommt es uns darauf an, zu sehen, ob durch die verschiedene Korngröße unterschiedliche Reaktionen zustande kommen. So interessiert einmal die Frage, ob bei kleiner Korngröße häufiger Fremdkörpergranulome auftreten und wie deren Verteilung auf das Lungenparenchym ist. Zum anderen soll geklärt werden, ob das Fehlen von fibroplastischen Veränderungen trotz des Kieselsäuregehaltes des Staubes bei unseren früheren Getreidestaubexperimenten durch die Größe der Staubpartikel bedingt ist, oder ob die Annahme berechtigt ist, daß die in organischen Stäuben enthaltene amorphe Kieselsäure nicht silikogen wirkt. Außerdem verwandten wir bei den jetzigen Experimenten zwei verschiedene Bagassesorten, um festzustellen, ob diese die gleichen oder unterschiedliche Lungenveränderungen hervorrufen.

Material und Methode

Weißen Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 150—200 g applizierten wir intratracheal in Narkose nach der Methode von Kettle, Kettle und Hilton 25 mg des betreffenden Staubes. Diese Staubmenge wurde in 0,5—1 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

Verwendung fanden venezuelanische Bagasse und dominikanische Bagasse sowie argentinischer Maisstaub. Die beiden Bagassearten zerkleinerten wir grobmechanisch und ließen den so gewonnenen Staub durch mehrere Siebe mit bekannter Porengröße passieren, um eine durchschnittliche Partikelgröße zu erreichen, die der in unseren früher durchgeführten Getreidestaubversuchen entspricht. Der argentinische Maisstaub dagegen wurde 3 Std in einer Vibratommühle

gemahlen und so auf eine durchschnittliche Korngröße gebracht, wie sie der in einer früheren Versuchsreihe benutzte Bagassestaub aufwies.

Um bei einem Teil der Versuchstiere eine Infektion durch dem Staub anhaftende Bakterien oder Pilze ausschalten zu können, sterilisierten wir eine gewisse Menge von allen drei Staubarten. Die Sterilisation wurde bei 80° C fraktioniert an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Jeweils 10 Tieren applizierten wir sterilisierten und weiteren 10 nicht sterilisierten Staub von jeder der drei genannten Staubarten.

Die Tiere starben teils spontan, teils wurden sie zu vorher festgesetzten Zeitpunkten in tiefer Narkose durch Entbluten getötet. Auf diese Weise erhielten wir aus jeder Serie Befunde, die in bestimmten zeitlichen Abständen zur Staubapplikation stehen. Die Thoraxorgane wurden ohne Herz in toto fixiert und danach in Paraffin eingebettet. Von den eingebetteten Lungen wurden aus verschiedenen Schichten zahlreiche Schnitte angefertigt. Wir beschränkten uns diesmal auf Haematoxylin-Eosin und Kongorot-Haematoxylin-Färbungen, nachdem eine Reihe anderer früher versuchsweise durchgeführter Färbemethoden keinen nennenswerten Vorteil gebracht hatte.

Von insgesamt 60 operierten Tieren kamen auf diese Weise 53 zur Auswertung.

Untersuchung der verwendeten Staubarten

Mikroskopisch bestehen die Stäube aus verschieden geformten doppeltlichtbrechenden Einzelpartikeln. Der in der Vibratommühle zerkleinerte argentinische Maisstaub setzt sich vorwiegend aus kleinen Partikelchen zusammen und enthält nur wenige größere nadelförmige Gebilde oder Partikel von scholliger Struktur (Abb. 1a). Die beiden Bagassestäube bestehen aus außerordentlich heterogenen Teilchen; es überwiegen schollige, unregelmäßig geformte, teilweise in sich strukturierte Einzelpartikel, auch finden sich längliche, teilweise spitze Gebilde (Abb. 1b, 1c).

In den Lungenschnitten ließen sich sowohl die Getreide- als auch die Bagassestaubpartikel mit Hilfe der Kongorotfärbung gut darstellen.

Die Bestimmung der Partikelgröße bei den einzelnen Stäuben ergab folgende Werte: Der argentinische Maisstaub weist zu 56% eine Partikelgröße von unter 3,5 μ und zu weiteren 31% eine Partikelgröße von 3,5—7 μ auf. Der dominikanische und venezuelanische Bagassestaub wurde auf die durchschnittliche Partikelgröße des in den früheren Experimenten verwandten Getreidestaubes gebracht, der zu 57% eine Partikelgröße von 10—110 μ und nur zu 15,8% eine Korngröße von unter 10 μ aufwies[1].

Die schon früher durchgeführten bakteriologischen und mykologischen Untersuchungen ergaben beim argentinischen Maisstaub apathogene, aerobe, hämolysierende Sporenbildner, gramnegative Stäbchen (coliähnlich), Phycomyces (2 Species), Penicillium, Aspergillus (2 Species),

[1] Herrn Prof. Dr. W. Ehrhardt, Institut für Arbeitshygiene Jena, sind wir für die Durchführung der Korngrößenbestimmungen zu Dank verpflichtet.

Monilia (3 Species). Aus dem Bagassestaub konnten 8 Pilzstämme isoliert werden, 4 Species von Aspergillus, 2 Species von Paecilomyces und 2 Species von Rhizopus.

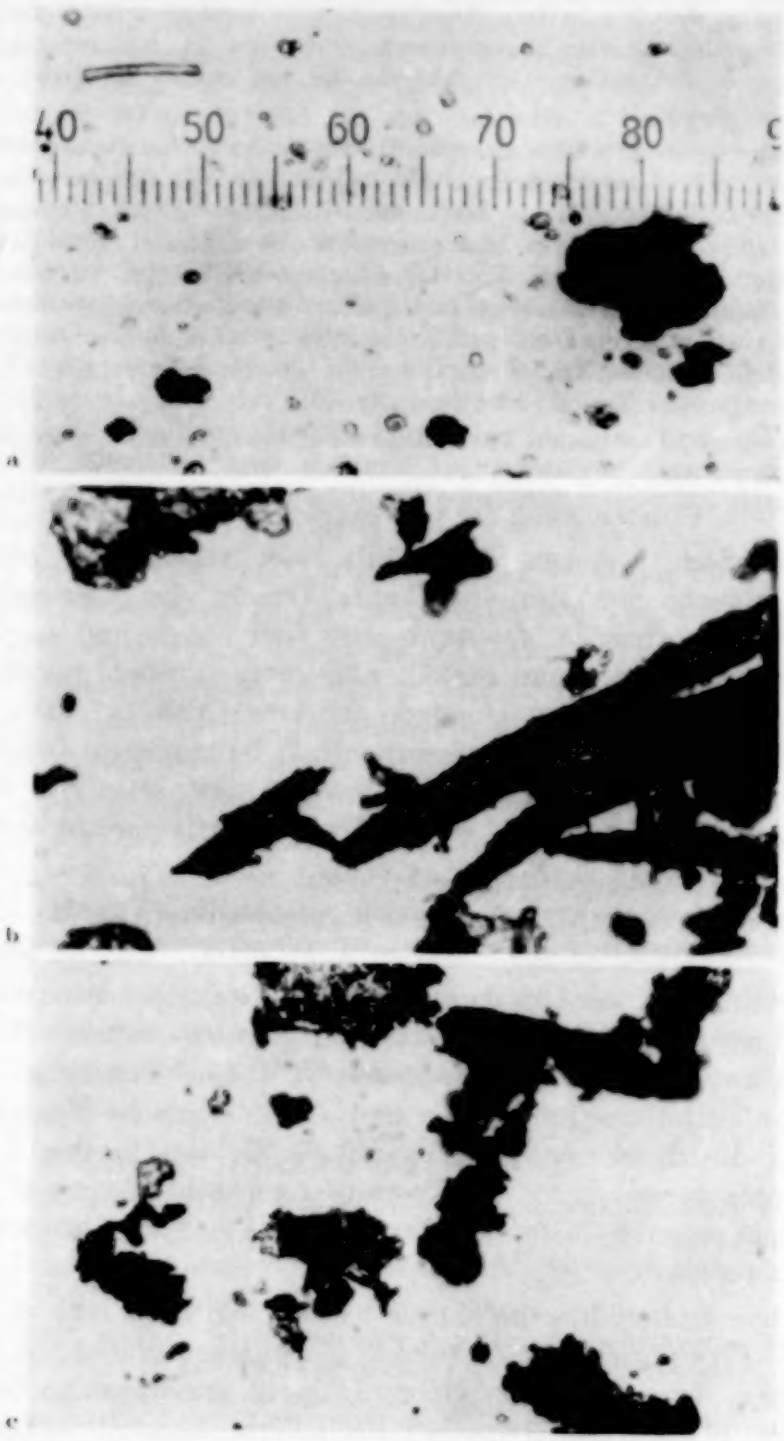


Abb. 1. a Argentinischer Maisstaub, ungefärbt. Vergr. 5:1. (Präparat und Photo von Herrn Prof. Dr. Ehrhardt, Jena.) b Dominikanischer Bagassestaub, ungefärbt. Vergr. 5:1. c Venezuelanischer Bagassestaub, ungefärbt. Vergr. 5:1

Die ebenfalls schon früher durchgeführte Kieselsäurebestimmung ergab für den argentinischen Maisstaub 6,3% SiO_2, die Bagasse aus Mérida enthielt 2,9% SiO_2.

Befunde

Von 53 ausgewerteten Versuchstieren zeigen nur 5 keine pathologischen Lungenveränderungen oder geringfügige Lungenbefunde, die nicht auf die Einwirkung des Staubes zurückgeführt werden können. Von diesen 5 Tieren sind 4 mit Bagasse bestäubt worden, 1 Tier war Getreidestaub ausgesetzt.

48 Tiere bieten pathologische Lungenbefunde, die nach den bei früheren Untersuchungen gemachten Erfahrungen mit Sicherheit staubbedingt sind. Von diesen 48 Tieren waren 30 Bagassestaub, 18 Getreidestaub ausgesetzt. Die Tiere überlebten die intratracheale Staubinjektion von 4—395 Tagen. Drei bereits einen Tag nach der Operation verstorbene Tiere wurden nicht mit ausgewertet.

Während von den 40 dominikanischem und venezuelanischem Bagassestaub ausgesetzten Versuchstieren nur 3 ein Jahr, 3 einen Zeitabschnitt von 62—85 Tagen und die restlichen 31 Tiere nur 1—32 Tage nach der Staubinjektion überlebten, starben von den 20 mit argentinischem Mais bestäubten Tieren 3 nach über einem Jahr, 12 nach einem Zeitabschnitt von 65—289 Tagen und nur 4 schon nach 4—36 Tagen.

An makroskopischen Lungenveränderungen findet sich bei einem Teil der Tiere ein Randemphysem, einzelne Tiere weisen Atelektasen, subpleurale Blutungen oder Verwachsungen der Lungen mit der Brustwand auf. Bei einem Teil der Tiere finden sich kleine subpleural gelegene oder größere, ganze Lungenlappen einnehmende Abscesse, andere weisen stecknadelspitzen- bis stecknadelkopfgroße, weißliche, gelbliche oder auch bleifarbene, teilweise erhabene, subpleural gelegene Stippchen oder flächenhafte gelbliche, subpleurale Bezirke auf, die sich bei der histologischen Untersuchung entweder als Abscesse oder als Granulome herausstellen. Die histologischen Veränderungen können wir in vier Gruppen ordnen:

1. Bei manchen Tieren finden sich in den Lichtungen der Alveolen lediglich Schaumzellen, die teilweise auch die Bronchien ausfüllen. Besonders subpleural gelegene Alveolengruppen sind oft völlig mit Schaumzellen ausgefüllt. Bei einzelnen Tieren lassen sich von Schaumzellen umgebene Staubpartikel entweder mit der Kongorotfärbung oder als Fremdkörperlücken, die in ihrer Form den applizierten Staubpartikeln gleichen, indirekt nachweisen (Abb. 2). Diese Veränderungen finden sich in 10 Versuchen, 9 Tiere waren Bagassestaub, 1 Tier war Getreidestaub ausgesetzt; es handelte sich sowohl um sterilen als auch unsterilen Staub.

2. Bei anderen Tieren finden wir eitrige Bronchitiden, die teilweise mit begleitenden Bronchopneumonien einhergehen. In den Bronchien liegen oft doppeltlichtbrechende Staubpartikel, die von polymorphkernigen Leukocyten und abgeschilferten Bronchialepithelien umgeben sind und die sich mit der Kongorotfärbung gut darstellen lassen. Fremdkörperlücken weisen darauf hin, daß Staubteilchen vorhanden gewesen sein müssen (Abb. 3a und b). Auch hier lassen sich in den Alveolen

Abb. 2. Experimentelle Getreidestaublunge. (Argentinischer Maisstaub.) Tier R 48. Versuchsdauer 367 Tage. Von Schaumzellen umgebene Staubpartikel oder „Staublücken" in Alveolen und Bronchien. Färbung Haematoxylin-Eosin. Vergr. 225:1

häufig Schaumzellen nachweisen. Diese Lungenveränderungen finden sich bei 15 Versuchstieren, 11 davon bekamen Bagasse-, 4 Getreidestaub injiziert. Auch hier handelte es sich wieder um sterilen und unsterilen Staub.

3. Eine dritte Gruppe von Lungenveränderungen geht mit bronchiektatischen Kavernen, Lungenabscessen oder abscedierten Bronchopneumonien einher. Bei den bronchiektatischen Kavernen handelt es sich um extrem erweiterte, prall mit nekrotischem Material angefüllte Bronchien, deren Epithel nur noch an wenigen Stellen erhalten, meist durch ein Granulationsgewebe ersetzt ist. Diese bronchiektatischen Kavernen, die von wechselnder Größe sind, können dicht nebeneinander stehend große Lungenabschnitte einnehmen und das Lungengewebe auf schmale atelektatische Bezirke zusammendrängen (Abb. 4). Die Randbezirke einer solchen bronchiektatischen Kaverne zeigen zum größten

Teil eine charakteristische Schichtung: Auf das anstelle der zugrunde gegangenen Bronchialepithelien vorhandene Granulationsgewebe folgt

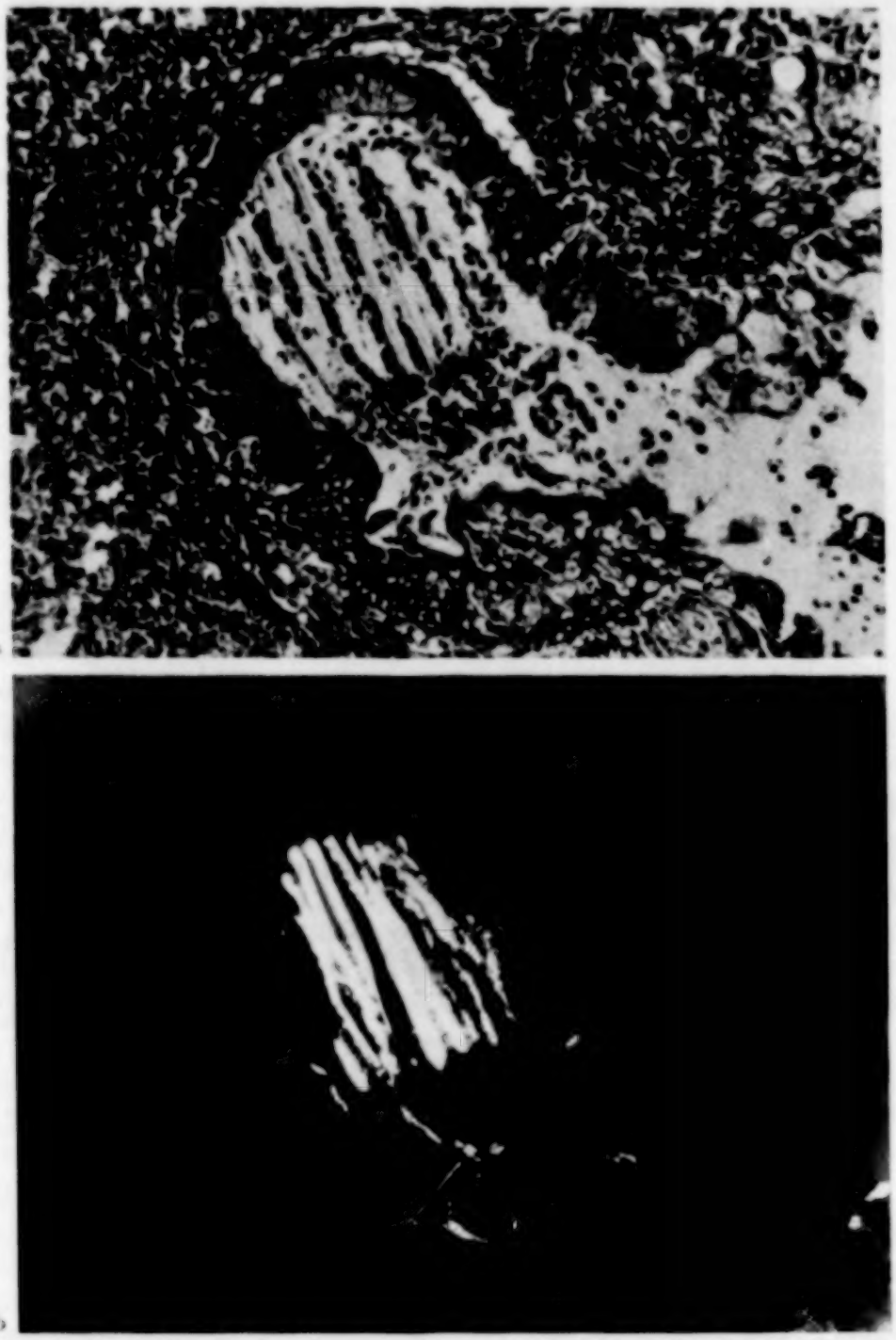


Abb. 3. a Experimentelle Staublunge. (Dominikanische Bagasse.) Tier R 37. Versuchsdauer 4 Tage. Bronchitis und Peribronchitis. In einer Bronchiallichtung balkenförmige, parallel angeordnete Staubpartikel mit Leukocyten und Bronchusepithelien. Färbung Haematoxylin-Eosin. Vergr. 225:1. b Wie Abb. 3a. Darstellung der Staubpartikel bei teilpolarisiertem Licht

ein mehr oder weniger breiter Saum von Schaumzellen, darauf ein Saum von polymorphkernigen Leukocyten und Kerntrümmern und nach dem Zentrum zu die die Kaverne ausfüllenden nekrotischen Massen. Das umgebende Lungengewebe ist entweder atelektatisch oder zeigt teils akute, teils chronisch-entzündliche Veränderungen.

Abb. 4. Experimentelle Getreidestaublunge. (Argentinischer Maisstaub.) Tier R 41, Versuchsdauer 289 Tage. Völlige Durchsetzung eines Lungenlappens mit bronchiektatischen Kavernen. Färbung Haematoxylin-Eosin. Vergr. 6,5:1

Staubpartikel können in den bronchiektatischen Kavernen selbst nicht nachgewiesen werden. Dagegen finden sie sich oft außerhalb der Kavernen in den Bronchien oder Alveolen. Die bronchiektatischen Kavernen treten nach Applikation von Getreide- und Bagassestaub als charakteristische Veränderungen auf. Man findet sie hauptsächlich bei Tieren, die die Staubinjektion längere Zeit überlebt haben. Diese schweren Lungenveränderungen finden sich bei 11 Versuchstieren, von denen 2 mit Bagassestaub und 9 mit Getreidestaub behandelt worden waren. Der Staub war teils sterilisiert, teils nicht sterilisiert. Drei der mit Getreidestaub behandelten Tiere zeigen zusätzlich noch Veränderungen im Sinne von Staubgranulomen.

4. Die Staubgranulome sind als typische Fremdkörperreaktionen aufzufassen. Man findet mit Kongorot gut angefärbte doppeltlichtbrechende Staubpartikel, die in Form und Struktur dem injizierten Staub weitgehend gleichen, umgeben von zellreichem Bindegewebe und zahlreichen mehrkernigen Riesenzellen, z. T. vom Langhans-Typ. Teilweise sind auch hier die Staubpartikel bei der Anfertigung der Schnitte herausgefallen. Stets weisen aber charakteristische Fremdkörperlücken auf die vorhanden gewesenen Staubpartikel hin (Abb. 5). Die Staub-

granulome finden sich vereinzelt in der Umgebung größerer oder kleiner Bronchien, teilweise sind sie aber auch in größerer Zahl vorhanden und diffus über große Lungenabschnitte verteilt. Sie finden sich bei 12 Tieren, von denen 8 Bagasse- und 4 Getreidestaub ausgesetzt waren. Zusätzlich bestehen bei den meisten dieser Tiere noch Bronchitis oder Bronchopneumonien.

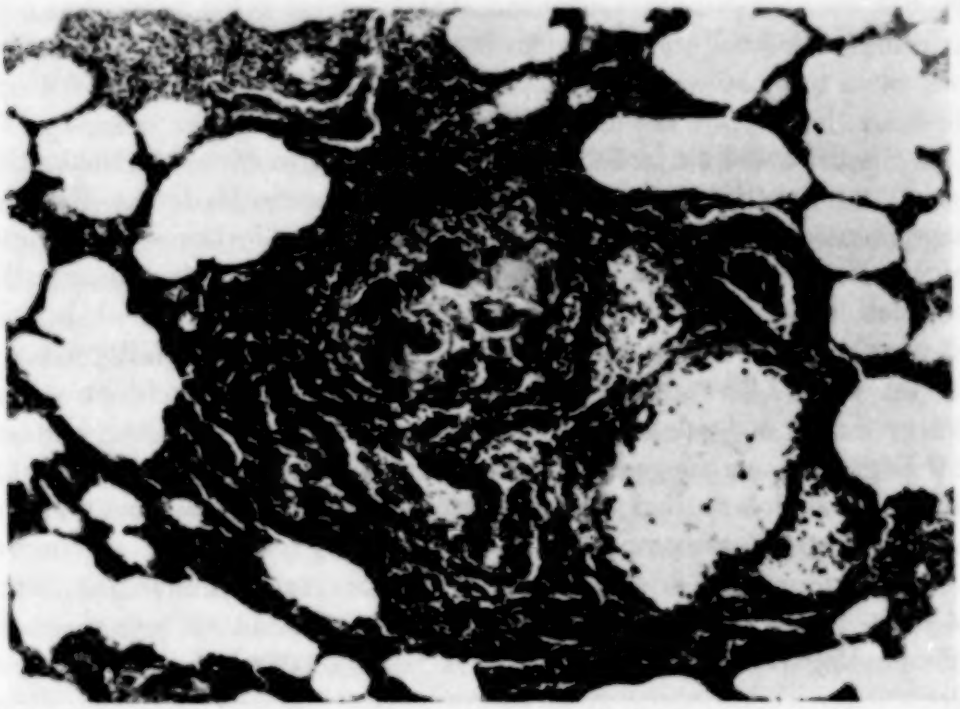


Abb. 5. Experimentelle Staublunge. (Dominikanische Bagasse.) Tier R 3, Versuchsdauer 64 Tage. Fremdkörpergranulome mit Bagasse-Partikeln. Färbung Haematoxylin-Eosin. Vergr. 90:1

Zusammenfassend können wir in Übereinstimmung mit unseren früheren Untersuchungen mit verschiedenen Getreidestaubsorten feststellen, daß sich vier Formen von charakteristischen, durch den Staub hervorgerufenen Lungenveränderungen nachweisen lassen. Als geringste Reaktion auf den Staub sind Schaumzellen und/oder Bronchitiden und Bronchopneumonien zu finden, als besonders charakteristische Veränderungen bronchiektatische Kavernen und/oder ausgedehnte Lungenabscesse sowie typische Fremdkörpergranulome (Staubgranulome).

Das Auftreten der einzelnen Lungenveränderungen in bezug auf den zeitlichen Abstand von der Staubinjektion ließ diesmal bei der Auswertung der Befunde eine strenge Unterteilung in Früh- und Spätveränderungen nicht zu. Es finden sich z. B. mehrere Tiere, die bereits 12—19 Tage nach der Injektion starben und deren Lungen typische Fremdkörpergranulome aufweisen. Andererseits zeigen Tiere, die 115 oder 395 Tage überlebten, als einzige Reaktion auf den Staub nur die

Bildung von Schaumzellen oder Bronchitiden. Übereinstimmend mit den früheren Befunden kann jedoch gesagt werden, daß bronchiektatische Kavernen und ausgedehnte Lungenabscesse, abgesehen von wenigen Ausnahmen, bei Tieren gefunden werden, die 138—367 Tage nach der Staubinjektion überlebten, während Bronchitiden und Bronchopneumonien hauptsächlich bei Tieren gefunden werden, die 4—85 Tage nach der Staubapplikation spontan starben oder getötet wurden.

Fibroplastische Veränderungen konnten nicht nachgewiesen werden.

Besprechung der Befunde

Da wir bei früheren Untersuchungen keine abweichenden Reaktionen bei den zu den Experimenten verwendeten verschiedenen Getreidestaubsorten sahen, haben wir von den fünf Getreidestaubsorten für die jetzigen Versuche den argentinischen Mais wahllos herausgegriffen. Prinzipiell unterschiedliche Reaktionen waren auch diesmal bei den drei verwendeten Staubsorten nicht auszumachen. Auffällig ist nur, daß von den 11 Tieren, die die charakteristischen bronchiektatischen Kavernen und ausgedehnten Lungenabscesse zeigen, 9 Getreide- und nur 2 Bagassestaub ausgesetzt waren, von den 9 erstgenannten Ratten zeigen 3 zusätzlich zu den schweren entzündlichen Veränderungen noch typische Fremdkörpergranulome. Von den 12 Tieren, die als hervorstechende Lungenveränderungen Fremdkörpergranulome zeigen, waren 8 Bagasse- und 4 Getreidestaub ausgesetzt. Dabei ist zu bedenken, daß 40 Tieren Bagasse- und nur 20 Tieren Getreidestaub intratracheal injiziert wurde. Es kann also gesagt werden, daß von den 23 Tieren, die die durch den organischen Staub hervorgerufenen charakteristischen Veränderungen der bronchiektatischen Kavernen und Fremdkörpergranulome zeigen, der größte Teil mit Getreidestaub behandelt wurde. Vier der 20 mit Getreidestaub behandelten Tiere zeigen Bronchitiden und Bronchopneumonien, 1 lediglich Schaumzellen, und nur 1 Tier läßt keinerlei Lungenveränderungen erkennen. Wenn man bedenkt, daß in unseren früheren Experimenten mit fünf verschiedenen Getreidestäuben, die etwa die gleiche durchschnittliche Korngröße aufweisen wie der jetzt verwendete Bagassestaub, von 53 untersuchten Tieren nur 19 pathologische, mit Sicherheit auf den Staub zurückzuführende Lungenveränderungen zeigen, so steht außer Zweifel, daß der hohe Prozentsatz an charakteristischen Lungenveränderungen bei den mit Getreidestaub behandelten Tieren der vorliegenden Versuchsreihe nur durch die Zusammensetzung des Getreidestaubes aus kleinsten Partikeln bedingt ist. Daß wir auch bei einer Partikelgröße, bei der der Staub in großer Menge in die Bronchioli respiratorii und Alveolen gelangt, keinerlei fibroplastische Veränderungen sehen, beweist, wie wir schon annahmen, daß in unseren früheren Experimenten nicht allein die Korngröße für das

Fehlen fibroplastischer Lungenveränderungen bei an sich hohem Kieselsäuregehalt des Staubes verantwortlich zu machen war, sondern daß die in den organischen Stäuben enthaltene amorphe Kieselsäure nicht silikogen wirkt.

Zu erwähnen ist ferner, daß trotz Zusammensetzung des jetzt injizierten Bagassestaubes aus vorwiegend größeren Staubpartikeln, im Gegensatz zu unseren ersten Versuchen, bei denen Getreidestaub von gleicher Korngröße injiziert wurde, ein relativ großer Prozentsatz der Tiere Fremdkörpergranulome in den Lungen aufweist, und zwar auch im Gegensatz zu den früheren Versuchen schon recht früh nach der Staubapplikation. Man könnte daraus schließen, daß der Bagassestaub schneller und häufiger zu Fremdkörpergranulomen führt, zumal auch in den vorliegenden Versuchen mit feinkörnigem Getreidestaub außer einer Ausnahme Fremdkörpergranulome erst nach mindestens 138 Tagen auftreten.

Bei 20 Tieren, die feinkörnigem Getreidestaub ausgesetzt wurden, fanden wir siebenmal Staubgranulome (dreimal zusätzlich zu den bronchiektatischen Kavernen). Wir sind der Meinung, daß diese größere Zahl von Staubgranulomen auf die feinere Korngröße zurückzuführen ist.

Was die Verteilung der Fremdkörpergranulome anbelangt, so finden wir diese sowohl bei den mit Getreidestaub als auch bei den mit Bagassestaub behandelten Tieren teils vereinzelt in der Umgebung von größeren oder kleineren Bronchien, teils aber auch diffus über größere Lungenabschnitte verteilt. Die Tatsache, daß wir mit dem jetzt verwandten feinkörnigen Getreidestaub auch diffus über größere Lungenabschnitte verteilte Fremdkörpergranulome erzeugen konnten, während wir diese bei den früher durchgeführten Experimenten mit grobkörnigem Getreidestaub stets nur in Bronchusnähe fanden, findet sicher auch ihre Erklärung in der unterschiedlichen Korngröße. Ungeklärt bleibt, warum der grobkörnige Bagassestaub auch in der Lage ist, diffus über die Lunge verteilte Fremdkörperherde zu erzeugen. Auch dies könnte für die Annahme sprechen, daß der Bagassestaub leichter zur Bildung von Fremdkörpergranulomen führt und schon der niedrige Prozentsatz an feinkörnigem Staub ausreicht, um diffuse granulomatöse Veränderungen hervorzurufen.

Sämtliche beschriebenen Veränderungen an den Lungen treten sowohl bei Tieren, die mit unsterilem, als auch bei solchen, die mit sterilem Staub behandelt worden waren, auf. Insbesondere zeigen zahlreiche sowohl mit steriler dominikanischer und venezuelanischer Bagasse als auch vor allem mit sterilem Getreidestaub behandelte Versuchstiere bronchiektatische Kavernen, und es ist bezeichnend, daß gerade ein mit sterilem Getreidestaub behandeltes Versuchstier die schwersten entzündlichen Lungenveränderungen mit dicht nebeneinander liegenden

bronchiektatischen Kavernen und Abscessen in der gesamten rechten Lunge aufweist.

Auch diesmal fanden wir häufig die pathologischen Veränderungen auf eine Lunge oder nur auf einzelne Lungenlappen begrenzt. Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß dies nur durch den Applikationsmodus bedingt sein kann.

Staubpartikel können sehr häufig nachgewiesen werden, besonders in Lungen, die Fremdkörpergranulome aufweisen. Die intrapulmonalen Staubteilchen gleichen in ihrer Struktur weitgehend dem applizierten Staub, lassen sich mit Kongorot gut darstellen und sind doppeltlichtbrechend. Nicht selten fallen sie beim Schneiden oder Einbetten heraus. Sie hinterlassen jedoch charakteristische, in Größe und Form dem applizierten Staub weitgehend gleichende Lücken.

Sowohl in der Literatur der Bagasse- als auch der Getreidestaublunge wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob nicht ein Teil der Lungenveränderungen durch eine *Pilzinfektion* bedingt ist. Von sämtlichen in unseren Versuchsreihen verwandten Stäuben gelang es uns, eine relativ große Zahl von Pilzen zu züchten, die teilweise als lungenpathogen anzusehen sind. Wir beschränkten uns bisher nur auf Routinefärbemethoden und konnten bei unseren früheren Untersuchungen in den Lungenschnitten keinen Anhalt für Pilzelemente finden. In der vorliegenden Versuchsreihe haben wir den Verdacht, daß beim Zustandekommen der pathologischen Veränderungen Pilze eine Rolle spielen können. Die exakte Beantwortung der Frage, ob die Lungenveränderungen, die nach Inhalation von Bagasse- oder Getreidestaub entstehen, durch die den Stäuben anhaftenden Pilze hervorgerufen werden oder nicht, geht über den Rahmen dieser Mitteilung, die sich vorwiegend mit dem Einfluß der Korngrößen beschäftigt, hinaus und bleibt einer weiteren Versuchsreihe vorbehalten.

Zusammenfassung

Im Vergleich zu früheren Tierversuchen mit grobkörnigem Getreide- und in einer Vibratommühle auf kleinste Korngrößen gebrachtem Bagassestaub wurden in dieser Versuchsreihe 60 Ratten feinkörniger Getreidestaub und grobkörniger Staub von zwei Bagassearten, teilweise nach vorhergehender Sterilisation, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, injiziert. Nach verschiedenen Zeitabständen (maximal 395 Tage) wurden die Tiere untersucht. Die Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit denen der früheren Versuchsreihen überein. So zeigen auch diesmal die Lungen Bildung von Schaumzellen in den Alveolen und Bronchien, Bronchitiden und Bronchopneumonien und als relativ charakteristische Veränderungen bronchiektatische Kavernen sowie ausgedehnte Lungenabscesse und Fremdkörpergranulome. Es wird in Über-

einstimmung mit unseren früheren Untersuchungen festgestellt, daß auch der sterilisierte Staub schwerste entzündliche Veränderungen hervorruft. Gewisse Unterschiede bei den Lungenbefunden gegenüber früheren Experimenten, so z. B. das häufige Auftreten bestimmter Veränderungen und deren andersartige Verteilung auf das Lungenparenchym, finden in der unterschiedlichen Staubkorngröße ihre Erklärung. Es hat den Anschein, als führe der Bagassestaub häufiger und schneller zur Bildung von Fremdkörpergranulomen als der Getreidestaub. Eine silikogene Wirkung der Stäube ist auch diesmal nicht nachzuweisen.

Literatur

Börger, H.: Über einen eigenartigen Fall von chronischer Fremdkörperpneumonie, hervorgerufen durch Getreidestaub. Beitr. path. Anat. **89**, 139 (1932).

Doerr, W.: Pneumokoniose durch Getreidestaub. Virchows Arch. path. Anat. **324**, 263 (1953).

Ehrhardt, W., u. H. Güthert: In: Staublungenerkrankungen. Bericht über die Arbeitsmedizinische Tagg in Erfurt vom 11. bis 13. Sept. 1956. Herausgeg. von Prof. E. Holstein. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1958.

Gerstl, B., M. Tager and N. A. Marinaro: Pathogenicity of bagasse. Arch. Path. (Chicago) **44**, 343 (1947).

Hunter, D., and K. M. A. Perry: Bronchiolitis resulting from handling of bagasse. Brit. J. industr. Med. **3**, 64 (1946).

Kettle, E. H.: Zit. nach G. Worth u. E. Schiller.

—, and R. Hilton: The technique of experimental pneumokoniosis. Lancet **1932**, 222, 1190.

Mañas, A.: Interessanter Fall von akuter Silikose: Bagassosis. Rev. mex. Tuberc. **7**, 391 (1945).

Pollak, K., H. Güthert u. H. Schanzenbach: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Getreidestaublunge. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 519 (1959).

Rüttner, J. R., u. A. Stofer: Getreidestaubpneumokoniose. Schweiz. med. Wschr. **1954**, 1433.

Salfelder, K.: Auf Bagassosis verdächtiger Fall. Pathologisch-anatomische Befunde. Rev. Col. Méd. Mérida **6**, 15 (1956).

— Über die Bagassestaublunge mit Bericht über einen Sektionsfall. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **18**, 233 (1960).

Sodeman, W. A., and R. L. Pullen: Bagasse disease of the lung. New Orleans med. surg. J. **95**, 558 (1943).

—, and R. L. Pullen: Bagasse disease of the lung. Arch. intern. Med. **73**, 365 (1944).

Stephanopoli de Comnène, J., et J. Besson: La pneumokoniose a poussières de céréales. Arch. Mal. prof. **5**, 11 (1950).

Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln: Staufenverlag 1954.

Zettergren, L.: Thresher's lung (pulmonary moniliasis). An experimental investigation. Acta Soc. Med. upsalien. **55**, 257 (1950).

Prof. Dr. H. Güthert,
Erfurt, Nordhäuser Str. 74

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 524—537 (1961)

Aus dem Hygiene-Institut der Christian-Albrechts-Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. H. Gärtner)
und dem Pathologischen Institut der Saarknappschaft
im Knappschaftskrankenhaus Quierschied (Chefarzt: Dr. W. Herzog)

Untersuchungen über die arbeitsmedizinische Bedeutung des Bentonit und Kaolin*

Zugleich ein Beitrag zur Frage der intratrachealen oder intraperitonealen Staubaustestung

Von

H. Gärtner, Kiel und W. Herzog, Quierschied

Mit 12 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. Mai 1961)

Eine experimentelle Untersuchung über die fibrogene Wirkung von Bentonit hatte primär die Prüfung der Frage zum Ziel, ob eine nennenswerte Gefährdung in einem Betrieb gegeben sei, in welchem diese Substanz verarbeitet würde. Speziell interessierte, wie sich die Wirkung zu derjenigen eines ebenfalls dort verwandten Kaolins verhielt, so daß letzteres Material vergleichend mit untersucht werden mußte. Die Versuche konnten darüber hinaus aber noch zu Feststellungen über die für die Forschung wichtige Nebenfrage herangezogen werden, ob ein Staub bei der tierexperimentellen Austestung in der Lunge und im Peritonealraum dieselbe Schädlichkeit zeigt. Falls zu letzterer Frage eine Aussage möglich war, so konnte sie vielleicht zur Lösung des Problems verwertet werden, wieso eine Reihe von Stauben sich im intraperitonealen Mäusetest nach Miller und Sayers als schädlicher erwiesen haben, als es der gewerbe-hygienischen Erfahrung entspricht.

Bei den von uns durchgeführten Untersuchungen wurden die beiden genannten Staube Ratten gleichzeitig in die Lungen und in den Peritonealraum injiziert. Zu der Frage, ob der eine oder der andere Staub schädlicher war, ließ sich insofern eine Antwort schon theoretisch geben, als in unserem Kaolin freie SiO_2, bevorzugt in amorpher Form, vorhanden war. Der Staub war also sicher verdächtig, während dies von dem Bentonit, der keine nennenswerte freie SiO_2 enthielt, nicht angenommen zu werden brauchte. Es darf aber nicht vergessen werden, daß der reine Kaolin zunächst ebenfalls als unschädlich angesehen worden ist, und sich später möglicherweise Krankheitsfälle ergeben haben (s. bei Weber[25]). Nachdem durch Bentonit in den letzten Jahren

* Herrn Geh. San.-Rat Prof. Dr. med. Krauss in dankbarer Verehrung zum 70. Geburtstag.

Staublungenerkrankungen beobachtet worden sind, wenn auch in Betrieben, in welchen freie SiO_2 beigemischt war, mußte die Frage der Lungenwirksamkeit des reinen Materials noch einmal überprüft werden.

Im folgenden soll zunächst getrennt über die beiden Versuchsserien berichtet werden, wobei jeweils einige Bemerkungen über die arbeitshygienischen und experimentellen Erfahrungen mit den betreffenden Stauben vorausgeschickt sind.

1. Zur Frage der arbeitsmedizinischen Bedeutung des Bentonit

a) Schrifttum. Bei einer Besprechung des Schrifttums über den Bentonit bezieht man zweckmäßigerweise die Arbeiten über die Fullers Erde und über die Bleicherden mit ein, da es sich bei ihnen um strukturell sehr ähnliche Substanzen, um Al-Hydrosilikate handelt. Hauptbestandteil ist bei allen diesen Stoffen der Montmorillonit mit der Formel $Al_2(OH)_2Si_4O_{10} \cdot n\ H_2O$.

Die Bleicherden stammen nach GATTNER[5] aus der Verwitterung von Feldspat und enthalten eine Gesamt-SiO_2 von 50—60%; die Bentonite sind Verwitterungsprodukte vulkanischer Aschen und Tuffe, ihr Gesamt-SiO_2-Gehalt kann bis über 70% steigen. Die freie Kieselsäure liegt zum größten Teil in amorpher Form als Opal oder Chalcedon vor; es können aber auch wechselnde, meist geringe Mengen von Quarz vorhanden sein.

Über Erkrankungen durch diese Mineralien ist, nachdem sie vorher als arbeitshygienisch harmlos angesehen worden sind, in den letzten Jahren berichtet worden. Die Mitteilungen stammen vor allem aus England und Italien. Aus Betrieben in Südengland, in denen Fullers Erde gewonnen wird, haben 1942 CAMPBELL und GLOYNE[1b] über Reihenuntersuchungen veröffentlicht. Wesentliche Schäden kamen nicht vor; es waren aber röntgenologisch gelegentlich Lungenveränderungen nachzuweisen. Ein 1949 von TONNING[23] mitgeteilter Sektionsfall zeigte dann nach 15jähriger Exposition und langzeitigem Intervall eine schwache, aber deutliche Fibrose. Trotzdem glaubte MIDDLETON 1950 in Sidney noch sagen zu können, daß es sich bei der in England gewonnenen Fullers Erde grundsätzlich um ein nicht fibrogenes Silikat handelt[16]. Erkrankungen durch Bentonit sind vor allem aus Italien gemeldet worden. VIGLIANI[24] berichtete 1953 in Münster über entsprechende Fälle in einem Betrieb, in welchem in den Jahren 1939—1943, 300 Arbeiter mit der Bearbeitung und Vermahlung von Bentonit unter schlechten Bedingungen beschäftigt gewesen sind. Unter ihnen traten so schwere Pneumokoniose-Erkrankungen auf, daß ein Teil der Arbeiter an ihnen starb. MOSILLO (zit. nach [24]) untersuchte etwa 100 Arbeiter aus dieser Gruppe; von ihnen hatten 28 eine schwere Pneumokoniose, an der in den folgenden drei Jahren noch 15 gestorben sind. GUARDASCIONE[6] fand bei Untersuchungen in anderen Betrieben 27mal eine beginnende, 32mal eine noduläre Pneumokoniose und 10mal eine tumoröse Silikose. Letztere Fälle traten in einem Betrieb mit besonders schlechten Arbeitsverhältnissen schon nach einem bis drei Jahren Exposition auf. Der Bentonit in diesem italienischen Betrieb enthielt außer dem Montmorillonit verschiedene SiO_2-haltige Verunreinigungen, so daß sich ein Gesamt-SiO_2-Anteil von 72% ergab; ein Drittel dieser SiO_2, 20—30%, kam in freier Form vor und zwar vorwiegend mit amorpher Struktur als Opal und Chalcedon, teilweise aber auch als Cristobalit und Quarz; der Anteil des letzteren betrug etwa 2%.

Schließlich liegt aus dem Jahre 1955 eine Arbeit von Gattner[5] vor, in welcher über Untersuchungen in mitteldeutschen Bleicherdebetrieben berichtet wird. Die dort verarbeitete Bleicherde charakterisiert er als Al-Hydrosilikat mit wechselndem Gehalt an Ca, Mg und Fe. Hauptbestandteil sei auch hier der Montmorillonit. Der Gehalt an gebundener SiO_2 wird mit 50-60% angegeben. Quarz sei in den Bleicherden in wechselnder Häufigkeit, teilweise bis zu 20% enthalten. Er schildert einen Krankheitsfall, bei dem eine Staublunge II. bis III. Grades vorhanden war. Im gleichen Betrieb fand sich unter insgesamt neun exponierten Arbeitern noch ein zweiter Fall mit einer Staublunge I. bis II. Grades. Die Expositionszeiten betrugen 10—14 Jahre. Ein dritter Fall war verdächtig.

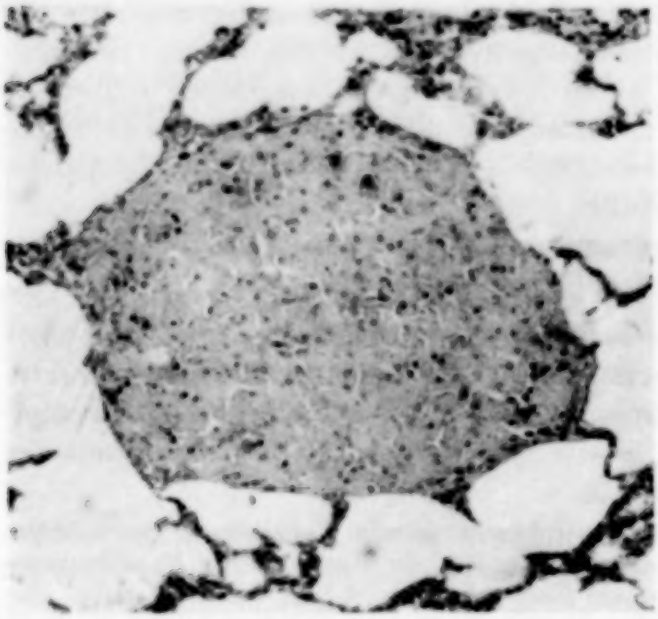


Abb. 1. Gleichmäßig großzelliges pulmonales Knötchen (HE)

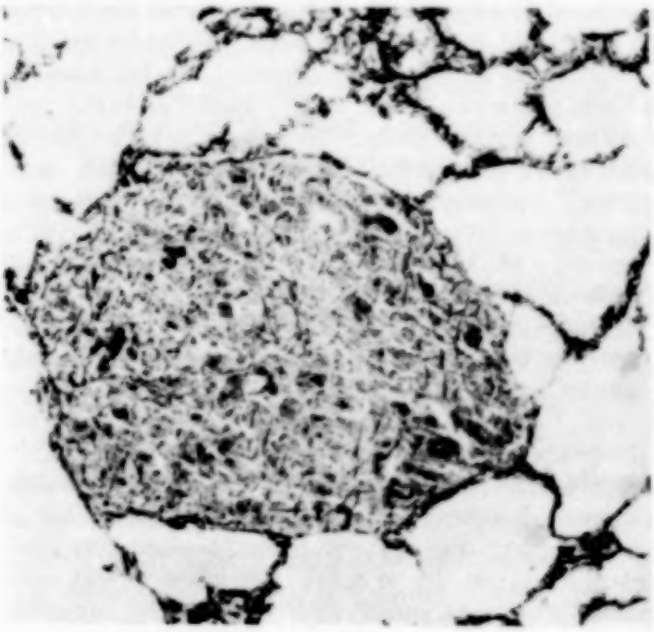


Abb. 2. Dasselbe Knötchen wie in Abb. 1 mit geringer Ausbildung reticulärer Fasern (Gomöri)

Überblickt man die Literatur, so ergibt sich, daß Erkrankungen durch Bentonitstaube offenbar nur möglich sind, wenn in den Lagerstätten Kieselsäure in amorpher Form oder als Quarz beigemischt ist. Immerhin schien eine experimentelle Prüfung wünschenswert. Entsprechende Befunde waren zu Beginn unserer Untersuchungen nicht veröffentlicht. Inzwischen ergibt sich aus einer Bemerkung von Lüchtrath[12], daß sich ein von ihm geprüfter Bentonit im Tierversuch als unschädlich erwies.

b) Eigene Untersuchungen. Das von uns benutzte, uns unter der Bezeichnung Ca-Bentonit übersandte Material ergab in der Fraktion 20 folgende Analysenwerte:

Glühverlust . .	7,27,
SiO_2	59,08,
Al_2O_3	19,85,
Fe_2O_3	5,82,
CaO	1,70,
MgO	4,38,
K_2O	1,60,
Na_2O	0,55.

Freie SiO_2 in Form von Quarz war nach den Angaben nicht oder nur in geringen Spuren (1% bis höchstens 3%) vorhanden. Von diesem Material erhielten unsere Ratten je 50 mg intratracheal (in phys. NaCl) und 50 mg i. p. (in Aqua dest.), und zwar im Abstand von drei Tagen. Auswertbar waren acht Tiere, von denen eines nach einem Monat starb, während die übrigen nach sechs Monaten getötet wurden. Diese letzteren Tiere waren in einem sehr guten Zustand. Sie hatten ein glattes Fell und deutlich an Gewicht zugenommen.

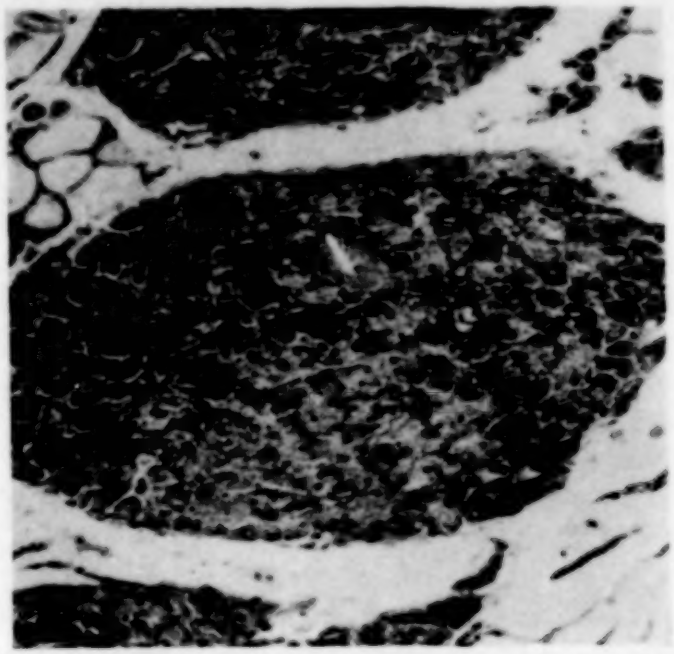


Abb. 3. Großzellige peritoneale Knötchen von gleicher Art wie Abb. 1 (HE)

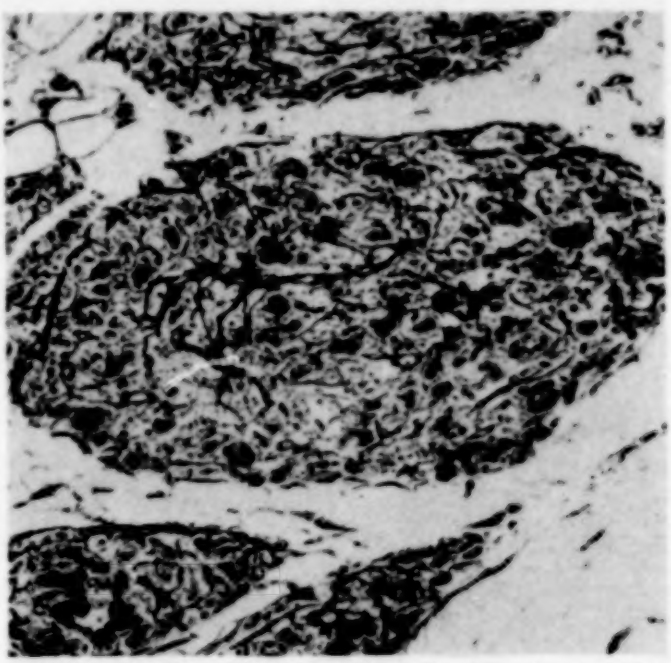


Abb. 4. Dasselbe Knötchen wie in Abb. 3 mit spärlicher reticulärer Reaktion (Gomöri)

Makroskopisch fiel an den Lungen eine Blähung des Lungengewebes auf. Knötchen waren nur in zwei Fällen und nur spärlich sichtbar. Im Bauchraum dagegen fanden sich überall Verwachsungen und Staubherde in Stecknadel- bis Linsengröße, und zwar sowohl im

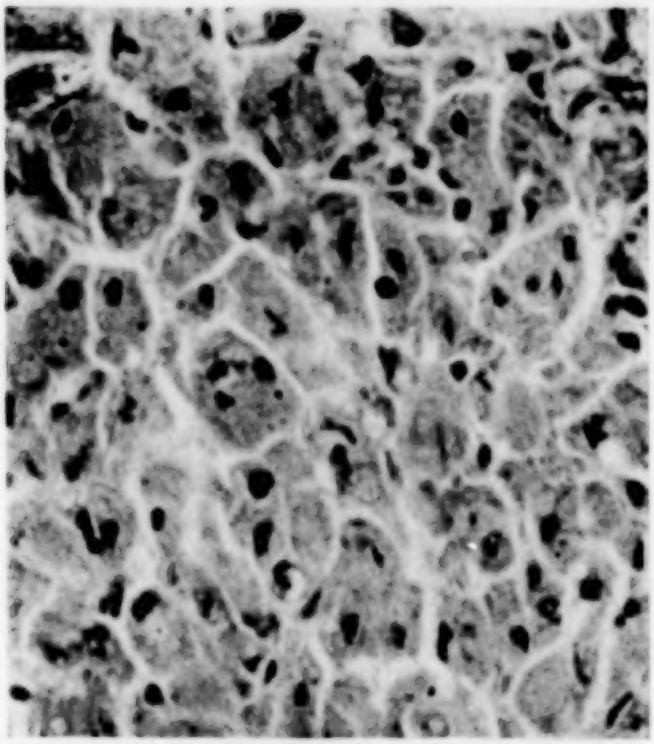


Abb. 5. Stärkere Vergrößerung des Knötchens von Abb. 1 mit großzelligen schaumigen Makrophagen (HE)

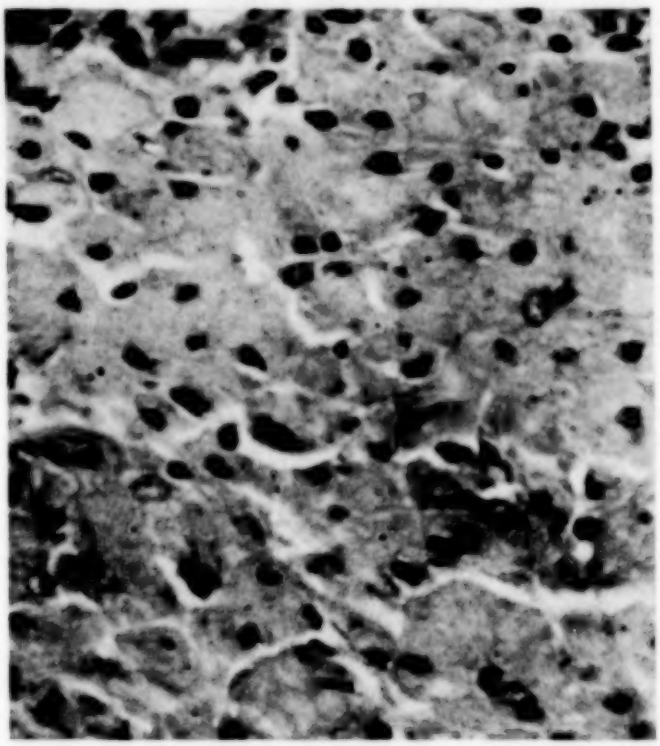


Abb. 6. Peritoneale Knötchen von Abb. 3 mit stärkerer Vergrößerung. Aufbau wie in Abb. 5 (HE)

Bauchwandperitoneum, im visceralen Peritonealüberzug, im Netz, im Mesenterium als auch in der Milz- und Leberkapsel.

Die histologische Auswertung der Rattenlungen und Peritonealknötchen erfolgte nach Paraffineinbettung und Färbung der Schnitte mit HE, Azan, nach van Gieson sowie nach Gomöri. Von allen Tieren wurden Schnitte aus jedem der fünf Lungenlappen befundet.

Das nach einem Monat gestorbene Tier zeigte als charakteristischen Befund kleine lockere, scharf abgegrenzte Knötchen, die isoliert lagen und vorwiegend in den zentralen Abschnitten der Lunge, aber teilweise auch peripher, lokalisiert waren. Sie waren zellarm und bestanden aus einförmigen großen Zellen, deren Protoplasma körnig und teilweise schaumig aufgelockert aussah („schaumig makrophagocytäre Granulome" nach Doerr* Abb. 1 und 5).

* Herr Prof. Dr. Doerr, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Kiel, hatte die Freundlichkeit, den erstgenannten Verfasser bei einer vorläufigen Durchsicht der Präparate zu beraten, wofür ihm hierdurch verbindlichst gedankt wird.

Die Versilberung nach Gomöri ergab eine nur angedeutete reticuläre Reaktion mit dünnen, aufgesplitterten Fasern in den Randpartien; eine kollagene Metaplasie fehlte vollständig (Abb. 2). Stellenweise waren innerhalb der Lunge diffuse großzellige Infiltrate vorhanden, in denen sich eine beginnende Knötchenbildung abzeichnete.

Bei den nach sechs Monaten getöteten Tieren war die knotige Durchsetzung deutlich stärker und wesentlich kräftiger, als der makroskopische Befund erwarten ließ. Teilweise fanden sich bis zu 50 der beschriebenen Granulome im Übersichtspräparat. Auch hier war die Lokalisation deutlich zentral, perihilär und peribronchial, wobei stellenweise eine leichte Tendenz zum Konfluieren bestand. Der Aufbau der Granulome war aber wie schon beschrieben. Die reticuläre Reaktion war auch hier vorwiegend spärlich und dünn, nur gelegentlich fand sie sich in den Randpartien etwas dichter und kräftiger. Eine kollagene Metaplasie war nirgends feststellbar. Unterschiede in der Differenzierung fehlten vollständig; nirgends fand sich ein Übergang in zentrale Verschwielungen oder Nekrosen, wie man es sonst bei derartigen Granulomen beobachten kann.

Im Lungengewebe fand sich perinodulär spärliches, aber deutliches Emphysem; hinzu kamen einige kleinere Rundzellherde, insgesamt war es wenig verändert. In den Bronchien bestand stellenweise eine katarrhalische Entzündung, in den Lymphknoten deutlicher Sinuskatarrh.

Die peritonealen Knötchen der gleichen Tiere waren ebenfalls locker und großzellig und entsprachen vollkommen dem in der Lunge beschriebenen Bild. Vielleicht waren die Herde etwas größer und kompakter und die argyrophile Reaktion etwas stärker. Auch hier waren aber die Reticulumfasern noch spärlich und ganz vorwiegend nur in den Randpartien in dünner aufgesplitterter Form vorhanden. Kollagene Fasern fehlten ebenfalls vollständig (Abb. 3, 4 und 6).

Die von Lüchtrath gegebenen Hinweise zeigen, daß die Gewebsreaktion bei ihm offenbar ähnlich gewesen ist[12]; gleiche Befunde hat inzwischen Klosterkötter[11] beobachtet.

2. Zur Frage der arbeitsmedizinischen Bedeutung des Kaolin

a) Schrifttum. Über Erkrankungen durch Kaolinstäube in den Gewinnungsbetrieben und in der Porzellan-Industrie ist relativ häufig berichtet worden.

Entsprechende Mitteilungen stammen von Koelsch (1930) (zit. nach [10]), Pancoast und Pendergrass (1931) (zit. nach [25]), Gudjónsson (1933), Kaestle (1936) (zit. nach [14]) und aus der jüngeren Zeit von Sepke[22], Lynch und McIver[14] u.a. Die Staube, die zur Porzellanherstellung benutzt werden, sind meistens Mischstaube. Sie enthalten in wechselnder Menge Quarz. So gibt z. B. Sepke[22]

an, daß in Rohkaolin bis zu 35%, in geschlämmtem Material bis zu 13% Quarz vorhanden waren. Staublungenerkrankungen müssen unter diesen Umständen auf die mitwirkende kristalline SiO_2 zurückgeführt werden. Daß solch quarzhaltige Kaolinstaube zu schweren Lungenveränderungen und zu tödlichen Fibrosen führen können, darüber kann kein Zweifel bestehen.

Die Vermutung, daß auch Kaolin und Sillimanit/Mullit in reiner Form Lungenveränderungen hervorrufen könnten, ist von dem einen von uns (Gärtner[2]) bereits 1940 erörtert worden, nachdem in der Lunge von Porzellanarbeitern lediglich Kaolin und Sillimanit festgestellt worden war. Zwar könnte man heute der Ansicht sein, daß in diesen Fällen bei längerem Intervall zwischen Staubexposition und Tod die kristalline Kieselsäure aus der Lunge durch Lösungsvorgänge eliminiert worden sein könnte; diese Möglichkeit ist von uns an einem konkreten Fall diskutiert worden[3]. Der Befund war aber damals auffällig. Inzwischen ist über arbeitsmedizinische Feststellung von Lungenfibrosen berichtet worden, die möglicherweise durch reinen Kaolinstaub entstanden sein könnten (Tara und Trouard-Riolle 1948, Plauchu und Chabanon 1948, Bastenier 1950 (zit. nach [25]), Hale Gough, King und Nagelschmidt[8]. Tara und Trouard-Riolle haben z. B. zwei Erkrankungsfälle mitgeteilt, die nach 16- und 20jähriger Arbeitszeit in einer pharmazeutischen Fabrik durch einen Kaolinstaub (Bolus alba) veranlaßt worden waren, der keine freie Kieselsäure enthielt.

Experimentelle Untersuchungen mit Kaolin und ähnlichen Substanzen sind dann von Jötten und Eickhoff[9], King, Harrison und Nagelschmidt[10], Weber[25], Policard und Collet[18], Lüchtrath und Schmidt[13, 21] u.a. durchgeführt worden. Policard und Collet[18] weisen 1954 auf die unterschiedlichen Versuchsergebnisse hin und erkennen ganz richtig, daß in der Praxis fast stets Kaolin-Kieselsäuregemische vorliegen. Sie selbst arbeiten mit reinem Kaolin, der nur 1,2% freie SiO_2 enthält, und zwar mit Ratten, die 100 mg Staub i. p. erhielten. Histologische Untersuchungen erfolgten nach ein bis drei Monaten. Dabei zeigte sich eine charakteristische Fibrose, in der zunächst wenig, nach drei Monaten aber deutlich Kollagen vorhanden war. Da andere Staube mit 1—2% SiO_2 nicht entsprechend wirken, mußte das Kaolin für schädlich angesehen werden. Die fibrogene Wirkung war zwar schwächer als beim Quarz, aber deutlich stärker als z. B. die von reiner Kohle. Ebenfalls mit reinem Material arbeiteten Lüchtrath und Schmidt. Sie fanden, daß reiner Kaolin in der Lunge nicht fibrogen wirkte, während im Peritonealraum eine fibrotische Reaktion deutlich war. Nach ihrer Ansicht ist Kaolin keine fibrogene Substanz; die Befunde nach i. p.-Injektion deuten sie als Folge einer überstarken Reaktionsbereitschaft des Peritoneums. Die unterschiedlichen Ergebnisse in den Veröffentlichungen seien dadurch zu erklären, daß teils mit intratrachealer, teils mit intraperitonealer Staubzufuhr experimentiert worden sei

b) Eigene Versuche. Der für unsere eigenen Versuche benutzte Kaolin-Staub konnte zu der strittigen Frage der Wirkung reinen Kaolins nicht beitragen, da er von vornherein als SiO_2-haltig bezeichnet war. Er ergab in der chemischen Analyse (Fraktionen $< 20\ \mu$) folgende Werte:

Glühverlust	4,68,
SiO_2	79,56,
Al_2O_3	13,56,
Fe_2O_3	0,83,
CaO	0,19,
MgO	0,36,
K_2O	0,64,
Na_2O	0,46.

Rechnerisch sind 57% freie SiO_2 vorhanden, und zwar etwa 5% Quarz und etwa 50% opalähnliche amorphe SiO_2 (Feinstrukturuntersuchung Prof. Dr. U. Hofmann, Darmstadt).

Von diesem Material erhielten 20 Ratten je 50 mg (Teilchen 5) in physiologischer NaCl-Lösung intratracheal nach der Methode von Kettle und King und etwa gleichzeitig 50 mg in Aqua dest. intraperitoneal nach Miller und Sayers. Zwischen den Injektionen lag aus technischen Gründen ein Zwischenraum von einigen Tagen; für die praktische Auswertung kann eine gleichzeitige Injektion angenommen werden. Ausgewertet werden konnten 17 Tiere, 2 Tiere waren 3 und $3^1/_2$ Monate, die übrigen $5^1/_2$ Monate im Versuch. Die beiden erstgenannten Tiere gingen ein, die übrigen 15 Tiere wurden getötet; sie machten nach dieser Versuchsdauer einen gesunden Eindruck, waren allerdings etwas rauh im Fell.

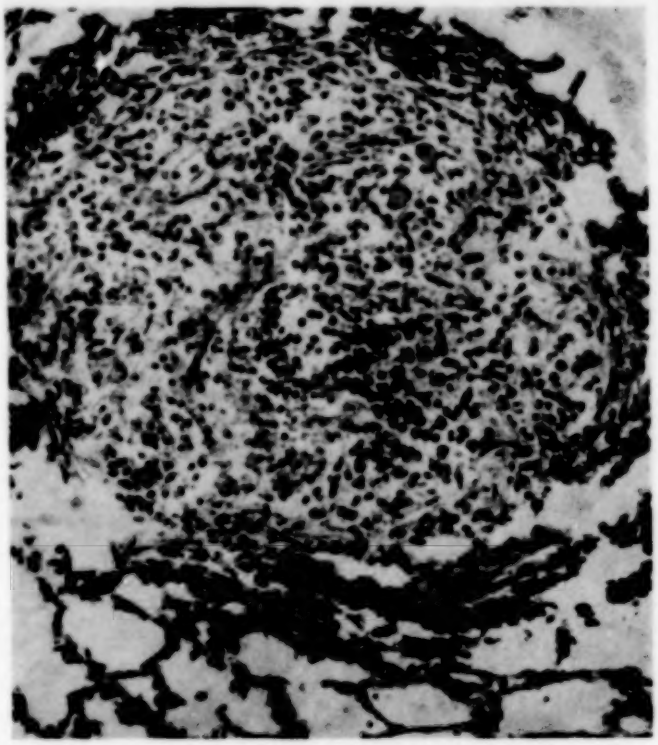


Abb. 7. Jüngeres zellreiches pulmonales Granulom (HE)

Abb. 8. Reticuläre Reaktion des Granulom von Abb. 7 (Gomöri)

Die makroskopischen Befunde ließen sich folgendermaßen zusammenfassen; Die Tiere zeigten in den Lungen zahlreiche kleine hirsekorn-

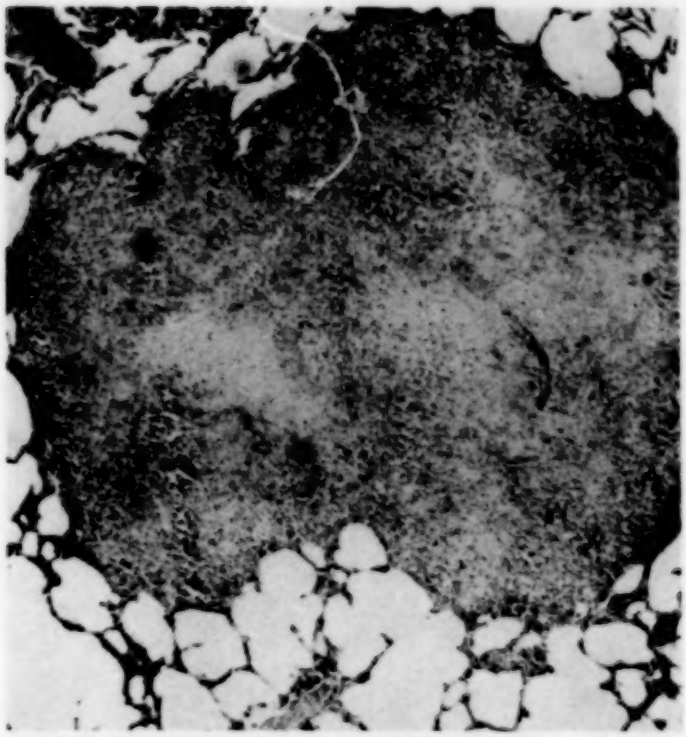


Abb. 9. Älteres konfluiertes pulmonales Knötchen mit zentraler Verschwielung (HE)

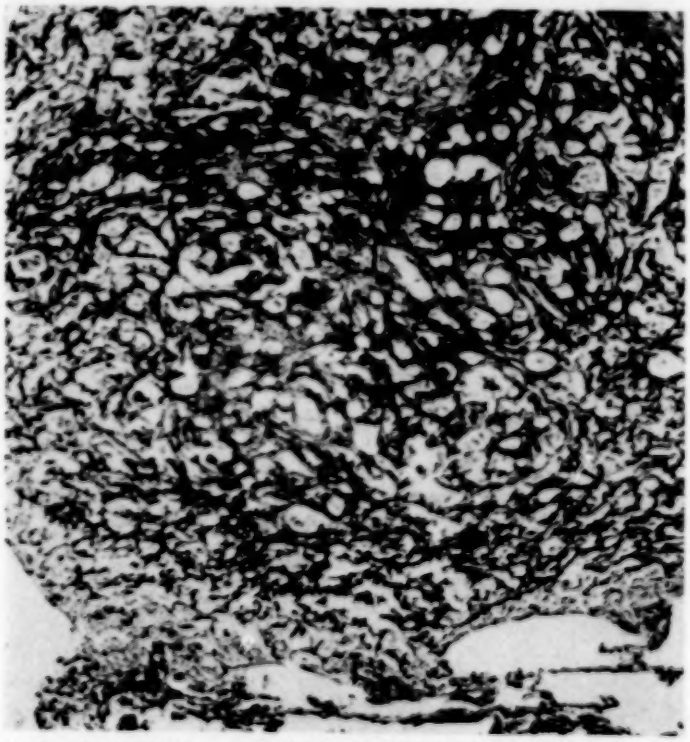


Abb. 10. Starke reticuläre Reaktion des Knötchens von Abb. 9, vor allem in den zentralen Abschnitten (Gomöri)

große Knötchen mit wechselnder Lokalisation und teilweiser Massierung. In den nicht betroffenen Teilen der Lungen bestand auffallendes Emphysem. Auch im Peritonealraum fanden sich kleine weiße Knötchen, die hart, meist hirsekorngroß, teilweise aber auch größer waren. Vielfach bestanden Verwachsungen. Die Knötchen lagen im Mesenterium, an der Bauchwand, auf der Leber, am Darm; besonders war das Netz befallen.

Die histologische Untersuchung ergab in allen Lungen prinzipiell ähnliche Befunde, die sich von denen der Bentonit-Tiere deutlich unterschieden.

Nach 3—3$^1/_2$ Monaten fanden sich auch bei diesen Ratten Knötchen, und zwar in einzelnen Schnitten bis zu 25. Sie lagen, wie bei den Bentonit-Tieren, vorwiegend zentral, während die peripheren Lungenabschnitte weniger dicht besetzt waren. Die Knötchen waren aber deutlich anders aufgebaut als die oben beschriebenen der Serie I. Sie waren zellreicher und bestanden vorwiegend aus Makrophagen und Histiocyten; spärlicher

waren, vor allem in den Randgebieten, auch Lymphocyten und Leukocyten vorhanden (Abb. 7). Die zentralen Abschnitte waren teilweise etwas verwaschen. Die reticuläre Reaktion war schon bei jüngeren Knötchen deutlicher; es fand sich in dem Gomöri-Präparat ein meist noch zartes Netz argyrophiler Fasern, die manchmal nach den Rändern hin etwas dichter lagen und auch leicht verdickt erschienen (Abbildung. 8).

Abb. 11. Peritoneales Knötchen mit beginnender Verschwielung (HE)

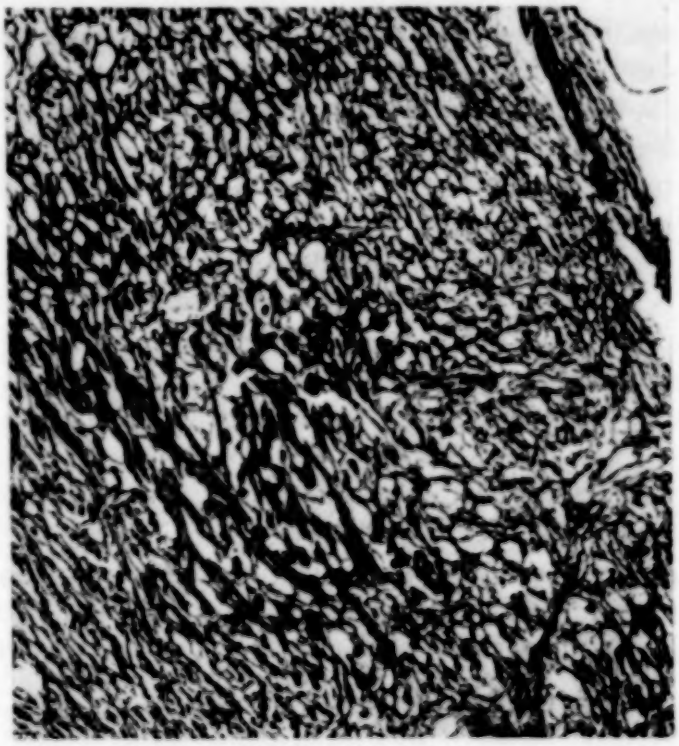


Abb. 12. Ausgeprägte reticuläre Faserbildung im peritonealen Knötchen von Abb. 11 (Gomöri)

Nach $5^1/_2$ Monaten waren noch reichlicher Knötchen nachweisbar; einzelne Tiere zeigten bis zu 100 im Übersichtspräparat eines Lungenlappens und deutliche Konfluation, so daß weite Bezirke des Lungengewebes durch Bindegewebe ersetzt waren. Der Zellgehalt der Knoten war unterschiedlich. Zu den oben beschriebenen Zellen kamen jetzt auch Riesenzellen hinzu, die teilweise mehrere dichtliegende Kerne zeigten, teilweise eine Struktur vom Langhanstyp. Die reticuläre Faserbildung war unregelmäßig, aber doch überall gut erkennbar. Die Fasern waren teils dünner und zart, teils auch bereits kräftiger und engmaschig.

Die Bildung kollagener Fasern trat jetzt stärker hervor. Die Azan-Färbung erbrachte stellenweise ein bläuliches plumpes Fasernetz und innerhalb der Knötchen wolkig blaue Niederschläge. Die zentralen verquollenen Bezirke der Granulome enthielten teilweise auch Makrophagen mit schaumigem Protoplasma und einzelne Histiocyten und Leukocyten; teilweise waren sie zellarm und dann nach van Gieson blaßrötlich angefärbt. Einige Tiere zeigten konfluierte Knötchen mit Kollagenisierung (Abb. 9), entsprechend starke reticuläre Faserbildung (Abb. 10) und vor allem zentral, stellenweise aber bis in die peripheren Bereiche hineingreifend eine deutliche rötliche Anfärbung nach van Gieson. Die sich durch die van-Gieson-Färbung anzeigende Verschwielung der Knötchen war besonders stark im entzündlichen Bereich. In einzelnen Knoten waren zentrale Nekrosen nachweisbar.

Das Lungengewebe zeigte bei den Ratten der Serie II sehr wechselnde Bilder. In den meisten Fällen waren die Veränderungen gering; abgesehen von ausgebreitetem Emphysem, Bezirken mit Hyperämie, Ödem oder Desquamativkatarrh war der Befund weitgehend normal; Entzündungserscheinungen traten zurück. Bei einigen Tieren waren aber als Zeichen interstitieller Reaktion eine Verbreiterung und zellige Infiltration der Alveolarwände, bei anderen größere und in einem Fall auch ältere chronisch-pneumonische Herde und Bronchiektasen feststellbar. In den Lymphknoten fand sich im allgemeinen ein Sinuskatarrh.

Der Fibrosegrad nach King betrug bei den zwei Tieren, die nach 3 und $3^1/_2$ Monaten starben, I bis I—II, bei den Tieren, die $5^1/_2$ Monate im Versuch waren, II und II—III, im entzündlichen Bereich vereinzelt III.

Die Knoten im Peritonealraum der Ratten waren im Prinzip ähnlich gebaut; sie erschienen im Durchschnitt einheitlich etwas weiter differenziert (Abb. 11). Das Netz der argyrophilen Fasern war dichter, insbesondere zentral, und auch die kollagene Metaplasie war weiter fortgeschritten (Abb. 12). Teilweise waren die Knötchen noch etwas zellreich und enthielten wie die Granulome in der Lunge Histiocyten, Rundzellen und große blasige Phagocyten. Bei den älteren Tieren ($5^1/_2$ Monate) waren sie aber fast stets deutlich konzentrisch geschichtet und wiesen zentral dichte homogene Partien auf, die sich nach van Gieson leuchtend rot färbten. Auch dieser Befund war etwas stärker als in den Lungen ausgeprägt. Der Fibrosegrad nach King betrug II—III bis III.

3. Zusammenfassende Erörterung der Befunde

Faßt man die Befunde zusammen, so ergibt sich folgendes: Bei den Bentonit-Tieren haben sich vorwiegend scharf begrenzte kleine Knötchen aus einförmig schaumigen Makrophagen mit spärlicher reticulärer

Reaktion in den Randpartien gebildet. Eine kollagene Metaplasie fehlt. Es besteht etwas perinoduläres Emphysem bei insgesamt geringen Veränderungen des Lungengewebes. Bei zum Vergleich herangezogenen Tieren, die den SiO_2-haltigen Kaolin erhalten hatten, zeigen sich deutlich andere Befunde; die auch hier vorhandenen Knötchen sich nicht nur häufiger, so daß sie öfter zu konfluieren beginnen und stellenweise sogar größere verschwielte Bezirke entstanden sind; sie sind auch deutlich weiter differenziert. Man sieht mehr reticuläre Fasern, die sich bei den älteren Tieren bereits deutlich kollagen umwandeln. Auch mit der van Gieson-Färbung ist eine fortgeschrittenere Bindegewebsbildung feststellbar. Ferner finden sich zentrale Nekrosen. Im Lungenparenchym sind hier exsudative, resorptive und proliferative Entzündungsformen nachzuweisen. Daneben ist in den weniger von der Entzündung betroffenen Bereichen ein deutliches perinoduläres Emphysem vorhanden.

Während die fibrotische Reaktion durch den SiO_2-haltigen Kaolinstaub deutlich war, hatte der Bentonit-Staub eine nachweisbare Bindegewebsbildung nicht veranlaßt. Es läßt sich folgern, daß bei der Gewinnung und Verarbeitung von reinem Bentonit eine besondere Gefährdung nicht bestehen dürfte.

Vergleicht man die intratracheal in den Lungen hervorgerufenen Reaktionen im Lungengewebe mit denjenigen im Peritonealraum, so ergeben die Staube bei den einzelnen Serien jeweils im Prinzip weitgehend gleiche Befunde. In der Bentonit-Serie bedarf diese Feststellung keiner Einschränkung. Die histologischen Befunde waren praktisch dieselben.

Bei der Kaolin-Serie war dagegen nicht zu übersehen, daß die Knötchen im Peritonealraum bindegewebig weiter differenziert waren als in der Lunge.

Auf die schnellere Bildung der Knötchen im Peritonealraum im Vergleich zu derjenigen in der Lunge ist auf der Internationalen Staublungentagung in Münster 1953 in der Diskussion um den Peritonealtest von SCHILLER u.a. hingewiesen worden[15, 19, 20].

Darüber hinaus haben SCHMIDT und LÜCHTRATH[21], wie schon oben erwähnt, über die vergleichende Austestung verschiedener Kaolinstaube mitgeteilt, daß nicht nur quantitativ stärkere, sondern auch qualitativ andere Reaktionen im Peritoneum auftreten. Sie haben mit reinem Kaolin intratracheal nur Fremdkörperreaktionen, intraperitoneal — bei anderen Tieren — dagegen fibrotische Veränderungen erhalten. Die Autoren folgern, daß der Kaolin eine nicht fibrogene Substanz sei, und offenbar Lunge und Peritoneum unterschiedlich reagieren. Das Peritoneum antworte auf die Staubzufuhr um soviel stärker, daß die Anwendungsmöglichkeit des i. p.-Testes fraglich werde. Durch diese überstarke Reaktion des Peritoneums würden auch die Ergebnisse von RÜTTNER u. Mitarb.[19, 25] erklärt, die durch Graphit und Carborund, arbeitsmedizinisch gesehen ungefährliche Staube, ebenfalls fibrotische Reaktionen erhielten.

Unsere eigenen Ergebnisse, bei denen die Befunde in den Lungen und im Peritonealraum gleichzeitig und am gleichen Tier erhoben wurden, bestätigen nur eine quantitativ stärkere, aber nicht eine qualitativ andere Reaktion. Es kann kein Zweifel bestehen, daß unsere Bentonittiere nach i. p.-Injektion auch nach $5^1/_2$ Monaten noch keine fibrogene Wirkung zeigten.

Die Folgerungen von Schmidt und Lüchtrath über die *Anwendbarkeit des i. p.-Testes* sollen durch unsere Befunde nicht in Zweifel gestellt werden. Sie sind wohl begründet, so lange man die Entstehung von Lungenfibrosen durch einen Kaolinstaub verneint, was allerdings bedeuten würde, daß die entsprechenden, oben mitgeteilten Beobachtungen falsch wären. Zur Klärung dieser Befunde müßte man dann annehmen, daß eben doch freie Kieselsäure in den angeblich reinen Kaolinstäuben vorhanden gewesen ist. Das von uns festgestellte Fehlen einer fibrotischen Reaktion im Peritoneum bei den Bentonittieren würde dann entweder zeigen, daß auch in diesem Organ noch erhebliche Unterschiede in der Reaktion auf die einzelnen Staube bestehen, oder daß die Reaktionsfähigkeit der Tiere wechselt. So nahe es primär lag, dem Peritonealtest aus unserer Beobachtung doch eine bessere Prognose zu stellen, möchten wir unter den gegebenen Umständen diese Folgerung nicht ziehen, sondern im Gegenteil die unerwartet wechselnden Befunde beim Peritonealtest ebenfalls als bedenklich ansehen. Immerhin sind weitere Untersuchungen unter diesen Umständen wünschenswert.

Die Untersuchungen wurden durch die Arbeitsgemeinschaft des Saarlandes für Silikoseforschung materiell und personell unterstützt. Dr. W. Licht war an der technischen Durchführung der Tierversuche beteiligt. Die benutzten Staube sind durch Herrn Dr. Zwetsch, Mettlach, zur Verfügung gestellt worden.

Literatur

[1a] Baader, E. W.: Gedanken zur Kaolinwirkung. Schweiz. med. Wschr. **1950**, 45.

[1b] Campbell, A. H., and S. R. Gloyne: Case of Pneumoconiosis due to the Inhalation of Fuller's Earth. J. Path. Bact. **54**, 75 (1942).

[2] Gärtner, H.: Röntgen-Feinstrukturuntersuchungen an Porzellanstaublungen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **10**, 151 (1940).

[3] —, u. W. Herzog: Überlegungen zur Ätiologie eines Falles von Pneumokoniose aus dem Erzbergbau. Arch. Hyg. (Berl.) **142**, 65 (1958).

[4] — — Untersuchungen über die Wirkung von SiO_2-haltigem Kaolin und Kalziumbentonit in der Rattenlunge (vorläufiger Bericht). Vortrag auf der wiss. Tagg der Arbeitsgemeinschaft des Saarlandes für Silikoseforschung am 27. Nov. 1959 in Saarbrücken.

[5] Gattner, H.: Die Bleicherde-Lunge. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **13**, 508 (1955).

[6] Guardascione, V.: Silikose durch Bentonit. Med. d. Lavoro **46**, 480 (1955).

[7] Gudjónsson, Sk. V.: Silicosis in the pottery industrie in Danmark. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **4**, 748 (1933).

[8] Hale, L.W., J. Gough, E.J. King and G. Nagelschmidt: Pneumoconiosis of caolin-workers. Brit. J. industr. Med. **13**, 251 (1956).
[9] Jötten, K.W., u. W. Eickhoff: Lungenveränderungen durch Sillimanitstaub. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **12**, 223 (1944).
[10] King, E.J., C.V. Harrison and G. Nagelschmidt: The effects of caolin on the lungs of rats. J. Path. Bact. **60**, 435 (1948).
[11] Klosterkötter, W.: Briefliche Mitteilung.
[12] Lüchtrath, H.: Staubphagozytose in den Lungen. In: Grundfragen der Silikoseforschung II, S. 563. Bochum: Bergb. Ber. Gen. 1957.
[13] —, u. K.G. Schmidt: Über Mullit und seine Wirkungen im intratrachealen Tierversuch mit Ratten. Beitr. Silikose-Forsch. **44**.
[14] Lynch, K.M., and F.A. McIver: Pneumoconiosis from exposure to caolin dust. Amer. J. Path. **30**, 1117 (1954).
[15] Marwyck, Ch. v.: Der Peritonealtest. In: Staublungenerkrankungen 2, S. 95. Darmstadt: Steinkopff 1954.
[16] Middleton, E.L.: L'étiologie et la pathogénèse de la pneumoconiose. Conf. Sidney 1950, C. R. des Travaux I, Bureau Int. d. Trav., Genf 1953.
[17] Policard, A., et A. Collet: Conditions et valeur pratique du test péritoneal de nocivité des poussières. In: Staublungenerkrankungen 2, S. 111. Darmstadt: Steinkopff 1954.
[18] — — Etude experimentale des effects pathologiques du caolin. Schweiz. Z. Path. **17**, 320 (1957).
[19] Rüttner, J.R.: Die Gewebsreaktionen auf Mineralstäube im Peritonealtest in der Maus. In: Staublungenerkrankungen 2, S. 106. Darmstadt: Steinkopff 1954.
[20] Schiller, E.: Diskussionsbemerkung in: Staublungenerkrankungen 2, S. 119. Darmstadt: Steinkopff 1954.
[21] Schmidt, K.G., u. H. Lüchtrath: Die Wirkung von frischem und getrenntem Kaolin auf die Lunge und das Bauchfell von Ratten. Beitr. Silikose-Forsch. **58**.
[22] Sepke, G.: Pneumokoniose bei der Kaolingewinnung. In: Staublungenerkrankungen 3, S. 556. Darmstadt: Steinkopff 1958.
[23] Tonning, H.O.: Pneumoconiosis form Fullers earth. J. industr. Hyg. **31**, 41 (1949).
[24] Vigliani, E.C.: Neuere Ergebnisse der Silikoseforschung in Italien. In: Staublungenerkrankungen 2, S. 283. Darmstadt: Steinkopff 1954.
[25] Weber, R.: Die Wirkung von Kaolin im intraperitonealen Mäuseversuch. Diss. Zürich 1952.

Prof. Dr. H. Gärtner,
Kiel, Hygiene-Institut der Universität, Brunswiker Str. 2—6;
Dr. W. Herzog, Quierschied/Saar, Knappschaftskrankenhaus

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 538—555 (1961)

Aus der Neurologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Dr. Janzen), der Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. Dr. Kimmig) und der Psychiatrischen und Nervenklinik (Direktor: Prof. Dr. Bürger-Prinz) des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf

Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorphenol-Verbindungen

Von

H. Bauer, K. H. Schulz und U. Spiegelberg, Hamburg

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Mai 1961)

Einleitung, Allgemeines

Durch die berufliche Arbeit bei der Herstellung chlorierter Phenole kam es in den letzten Jahren in mindestens drei westdeutschen Betrieben zu Gruppenerkrankungen an Acne mit langwierigem Verlauf und weiteren Gesundheitsstörungen.

Über Erkrankungen bei einer *Gruppe von 17 Arbeitern aus einem Betrieb in Nordrhein-Westfalen* berichteten Baader und Bauer sowie Brinkmann 1950/51. Die Arbeiter dieses Betriebes waren mit der Herstellung von Pentachlorphenol beschäftigt. Neben einer Comedonenacne mit verschiedenen Graden sekundärer pustulöser Infektion und Furunkelbildungen traten bei den meisten Arbeitern bereits in den ersten Stadien der Hauterkrankung Schmerzen und eine Schwäche der unteren Gliedmaßen, leichtere Paraesthesien, Herzbeschwerden und unbestimmte psycho-vegetative Störungen auf. Eine Nachprüfung der Unterlagen von 17 Fällen[1] ergab folgende Befunde:

Alle 17 hatten eine Acne, davon 4 sehr schwer, 8 ziemlich schwer, 5 mittelschwer bis leicht, fast alle mit ausgedehnten pustulösen Infektionen und Furunkulosen, 4 mit einer Bursitis am Ellenbogen.

An weiteren Störungen fanden sich bei 11 Arbeitern Bronchitiden, bei 5 Myokardschäden, bei 2 Lebercirrhosen, davon 1 mit tödlichem Ausgang, in 9 Fällen Symptome einer Neuritis (in 7 stärkere Schmerzen der unteren Extremitäten, in 4 Sensibilitätsstörungen, in 2 leichtere Paresen ohne Atrophie und in 2 Abschwächungen der Achillessehnenreflexe). Sieben Arbeiter klagten über psychische Beschwerden, wie dauernde Müdigkeit, gedrückte Stimmung, Antriebslosigkeit, Nervosität, leichte Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Abnahme von Libido und Potenz.

Eine größere Anzahl (*etwa 60 Fälle*, Prof. Hergt) von ähnlichen Erkrankungen ereignete sich *in zwei mittelrheinischen Betrieben* unter Arbeitern, die längere Zeit, meist mehrere Jahre, bei der Herstellung von Trichlorphenol (Verseifung von 1,2,4,5-Tetrachlorbenzol zu 2,4,5-Trichlorphenol durch Behandlung mit methanolischer Natronlauge) tätig waren. Wie bei den noch eingehender zu schildernden Erkrankten einer dritten Gruppe aus dem Hamburger Raum, zeichneten sich bei

[1] Für die Überlassung ihrer Akten und anderer Unterlagen sowie ihre verständnisvolle Haltung bei der teilweise langwierigen klinischen Beobachtung sei der Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie gedankt.

diesen Trichlorphenol-Arbeitern weitere Gesundheitsstörungen oft erst längere Zeit nach Aufhören der beruflichen Exposition ab. Anläßlich einer Diskussion zu einem Vortrag SPIEGELBERGS, der auf dem Nordwestdeutschen Neurologen- und Psychiaterkongreß 1960 in Lüneburg im Rahmen eines Vortrages über psychopathologische Spät- und Dauerschäden nach beruflichen Vergiftungen über unsere Hamburger Fälle kurz berichtete, beschrieb JANZARIK weitgehend übereinstimmende Störungen bei den Arbeitern aus diesen mittelrheinischen Betrieben.

Die dritte Gruppe umfaßte *31 Arbeiter eines Hamburger Betriebes*. Die Erkrankten dieser Gruppe waren in der Trichlorphenolabteilung des Werkes beschäftigt, in der aus technischem 2,4,5-Trichlorphenol das Herbizid 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure hergestellt wurde, indem Trichlorphenol zusammen mit Natronlauge und Monochloressigsäure im Autoklaven erhitzt wurde. Nach Ablauf dieses Veresterungsprozesses wurde das Endprodukt durch zweifaches Umkristallisieren gereinigt. Die Aufgabe der Arbeiter bestand zunächst darin, den Autoklaven zu beschicken; zu dem Zweck mußte das in Schuppenform vorliegende Trichlorphenol aus offenen Fässern mit der Schaufel entnommen werden. Bei diesem Vorgang entwickelte sich ein feiner Staub, der sich im Raum verteilte.

Weitere Arbeiten dienten zur Füllung und Bedienung von Zentrifugen sowie von Zu- und Abflußleitungen. Da diejenigen Arbeiter die stärksten Hauterscheinungen aufwiesen, die dem Kontakt mit Trichlorphenol besonders intensiv ausgesetzt waren, lag es von vornherein nahe, die ursächliche Noxe in dem technischen Trichlorphenol zu vermuten. Inwieweit diese Annahme zutraf, soll weiter unten im Zusammenhang mit der Ätiologie erörtert werden.

Eigene klinische Beobachtungen

Von den 31 Arbeitern dieses Hamburger Betriebes befinden sich 5 Jahre nach Aufhören der gewerblichen Exposition noch 9 in ärztlicher Betreuung wegen Residuen ihrer Acne, einer anhaltenden neuromuskulären Schwäche der Beinmuskulatur, vasovegetativer Labilität, insbesondere aber ausgeprägten psychopathologischen Störungen. Über die festgestellten Beschwerden und Gesundheitsschäden unterrichtet die Tabelle. Die Entwicklung der Hauterscheinungen nahm bei den Erkrankten im großen und ganzen einen gleichförmigen Verlauf. Es entwickelten sich zunächst im Gesicht, und hier besonders an den Wangen über den Jochbeinen, Stirn, Schläfen, an Kinn und Ohren, zahlreiche Comedonen, später traten infolge sekundärer Infektion Folliculitiden, Pusteln und Furunkel sowie Retentionscysten hinzu. Im weiteren Verlauf kam es bei den meisten Patienten zu einer Ausbreitung dieser Erscheinungen, insbesondere auf die seitlichen Halspartien, den Nacken, die obere Rückenhälfte, Brust, Unterarme, Genitalien und Oberschenkel. Besonders im Nacken und am Rücken bildeten sich zahlreiche Furunkel aus. Die Anordnung der Efflorescenzen war im allgemeinen von außerordentlicher Dichte, so daß kaum ein Follikel unverändert geblieben war.

Bei einigen offenbar stärker exponierten Arbeitern ging der Entwicklung dieser acneartigen Erscheinungen eine mit Erythem und Schwellung einhergehende Dermatitis voran, die sich auf Augenumgebung, Wangen und Stirn erstreckte. Etwa gleichzeitig traten bei

Tabelle

Haut und Schleimhäute:									
Gesichtsdermatitis im Beginn	+	+	(+)		(+)	(+)	(+)		
Comedonen, Retentionscysten, Knötchen, Pusteln, Furunkel	++	++	+	(+)	+	++	++	+	
Fleckförmige Pigmentierungen	+	+	++	+				+	
Blepharo-Conjunctivitis	+		++		(+)		+	++	
Innere Organe:									
Appetitlosigkeit	+		+	+	+	+		+	+
Abdominelle Beschwerden	+	+			+			+	+
Gewichtsverlust	+			+	+				
Reduzierter Allgemeinzustand									
Acidität des Magensaftes verändert									
Gastritis								+	
Leberschaden	+			Verd.				Verd.	+
Lungenemphysem, Dyspnoe		+			+				+
Myocardschaden		Verd.						Verd.	
Blutdruck	120/80	125/80	120/80	120/75	150/90	120/75	135/85	160/80	150/100
Ödeme		+							
Pathologischer Harnbefund (Nierenschaden)							+		
Nervensystem — neurologisch:									
Muskelschmerzen	+			+	(+)	+	+		+
Schwäche in den Beinen	+	+	+	+	+	+	+	+	+
(Allgemeine) Müdigkeit	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vermehrtes Schlafbedürfnis	+			+	+	+	+	+	
Paraesthesien	+			+					
Kopfschmerzen	+		+	+				+	
Schwindelattacken								+	
Orthostatische Kollapsneigung	+				+	+	+	+	++
Paresen (umschriebene)									
Coordinationsstörungen									
Hypaesthesie				(+)		(+)			
Reflexabweichungen									
Vegetative Übererregbarkeit			+	+	+		++	+	

	abn. abn. o.B.	abn.	abn. n.s.p. v. mü.	abn. p., n.	abn. n. o.B.	n.	p., abn. n.s.p. v. mü.	abn. abn. n.s.p. v. mü.	abn.
EEG-Befund[1]	+ +	+	+	+	+	+	+	+	+
EMG-Befund[1]	+ +	+	+	+	+	+	+	+	+
Nervensystem — psychopathologisch:									
Initiative- und Interessennachlaß	+ +	+	+	+	+	+	+	+	+
Hyperaesthetisch-emotionelle Züge	+ +	+	+	+	+	+	+	+	+
Intensitätsschwankungen ausgeprägt	+ +	+	+		+		+	+	
Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen				+			+		
Störungen von Libido und Potenz	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Alkohol-Intoleranz	+ +		+	+	+		+	+	+
Depressive Verstimmungsmomente	+ +			+	+		+	+	+
Antriebsminderung	+ +		+	+	+		+	+	
Affektivstörungen im engeren Sinne	+ +		+	+	+		+		
Experimentelle Hirnleistungsschwäche			+	+	+		+	+	
Organisches Rohrschach-Psychogramm	+			+	+		+	+	+
Individuell-neurotische Züge				+	+		+	+	+

[1] Herrn Doz. Dr. Bochnik und Dr. Bushart sei hiermit für die Durchführung der hirnelektrischen Untersuchungen, Dr. Puff und Dr. Ruedas für die elektromyographischen Untersuchungen gedankt.

n. = normal, abn. = abnorm, p. = pathologisch, n.s.p. = nicht sicher pathologisch, v.mü. = vorzeitige Ermüdbarkeit im elektromyographischen Serienreizversuch.

mehreren Kranken Blepharo-Conjunctivitiden auf, die wie die Hauterscheinungen zum Teil einen chronischen Verlauf nahmen.

Wie die tabellarische Zusammenstellung der Befunde zeigt, fanden sich bei einigen Patienten darüber hinaus teils fleckige, teils mehr flächenhafte Pigmentierungen im Gesicht, die der Haut ein schmutziges, graubraunes Aussehen verlieh.

Insgesamt bot sich ein Krankheitsbild, das mit dem erstmalig von Herxheimer (1899), später von mehreren anderen Autoren (Bettmann, Holtzmann, Teleky, Herzberg, Braun, Grimmer u. a.) beschriebenen, nach Umgang mit chlorierten Naphthalinen, Diphenylen, und anderen Aromaten aufgetretenen Erscheinungen übereinstimmt. [Näheres siehe bei W. Braun sowie A. Risse-Sundermann (1959)]. Obwohl nicht ganz exakt, haben sich für diese Formen beruflicher Vergiftungen die Bezeichnungen „Chloracne“ oder „Pernakrankheit“ am meisten durchgesetzt.

Der Verlauf der dermatologischen Manifestationen gestaltete sich bei unseren Fällen außerordentlich hartnäckig. Die angewandten therapeutischen Maßnahmen (Entleerung der Comedonen, äußerlich keratolytische und antibakterielle Maßnahmen sowie in schweren Fällen auch innerliche Gabe von Antibiotica) konnten in den ersten (bis zwei) Jahren die Neubildung von Comedonen, Retentionscysten und Furunkeln nicht verhindern, obwohl kein Kontakt mit den auslösenden Noxen mehr bestand. Erst nach längerer Zeit kam die Rezidivneigung zum Stillstand. Als Restzustand finden sich heute vor allem bei den schwerer Erkrankten zahlreiche dicht stehende eingesunkene Närbchen, die besonders bei Lokalisation im Gesicht entstellend wirken (Pseudo-Atrophodermia vermiculata).

Übereinstimmend berichteten alle erkrankten Arbeiter über eine ausgesprochene Müdigkeit und Schwäche in den Beinen, oft mit Schmerzen besonders im Bereich der proximalen Beinmuskulatur. Diese Beschwerden waren bereits im Frühstadium der Erkrankung ausgeprägt, zum Teil noch vor der Entwicklung stärkerer Hautveränderungen. Paraesthesien waren nur in 2 von 9 Fällen auf Grund der Akten oder spontaner Angaben zu ermitteln. Umschriebene Paresen oder Atrophien, Reflexabschwächung oder Fehlen von Muskeldehnungsreflexen als Zeichen einer toxischen Polyneuropathie ließen sich in keinem der Fälle nachweisen. Zwei der Untersuchten gaben eine Sensibilitätsminderung mit vereinzelten epikritischen Störungen an den unteren Gliedmaßen an. Elektromyographisch fanden sich keine sicheren Zeichen einer neurogenen Schädigung, wie sie bei peripheren Nervenläsionen zu erwarten wären; die Feststellung einer vorzeitigen Ermüdbarkeit im Serienreizversuch bedarf sowohl hinsichtlich der Methodik wie der erhobenen Befunde einer weiteren Sicherung. Wie diese Befunde zeigen, lassen sich die neuromuskulären Störungen nicht dem typischen Bild einer toxischen Polyneuritis oder Polyneuropathie zuordnen.

Die hirnelektrische Untersuchung zeigte in 6 Fällen ein abnormes Elektroencephalogramm mit Frequenzlabilität und dysrhythmischen Gruppen von teils asymmetrischem Charakter. Bei einem der Untersuchten zeigten sich eine akzentuierte Dysrhythmie und erhöhte cerebrale Erregbarkeit nach Fotostimulation. Die gefundenen elektroencephalographischen Veränderungen waren uncharakteristisch und boten keine diagnostischen Gesichtspunkte von wesentlicher Bedeutung.

Einige der untersuchten Arbeiter klagten über Kopfschmerzen, Schwindelattacken und orthostatische Kollapsneigung. Bei 5 der 9 Untersuchten waren deutliche Zeichen einer vegetativen Übererregbarkeit, feinschlägiger Tremor der Hände, vermehrtes Schwitzen an Händen und Beinen, Achselschweiß, erhöhter Dermographismus, angedeutetes Chvosteksches Zeichen vorhanden. Die bei ambulanten Kontrollen

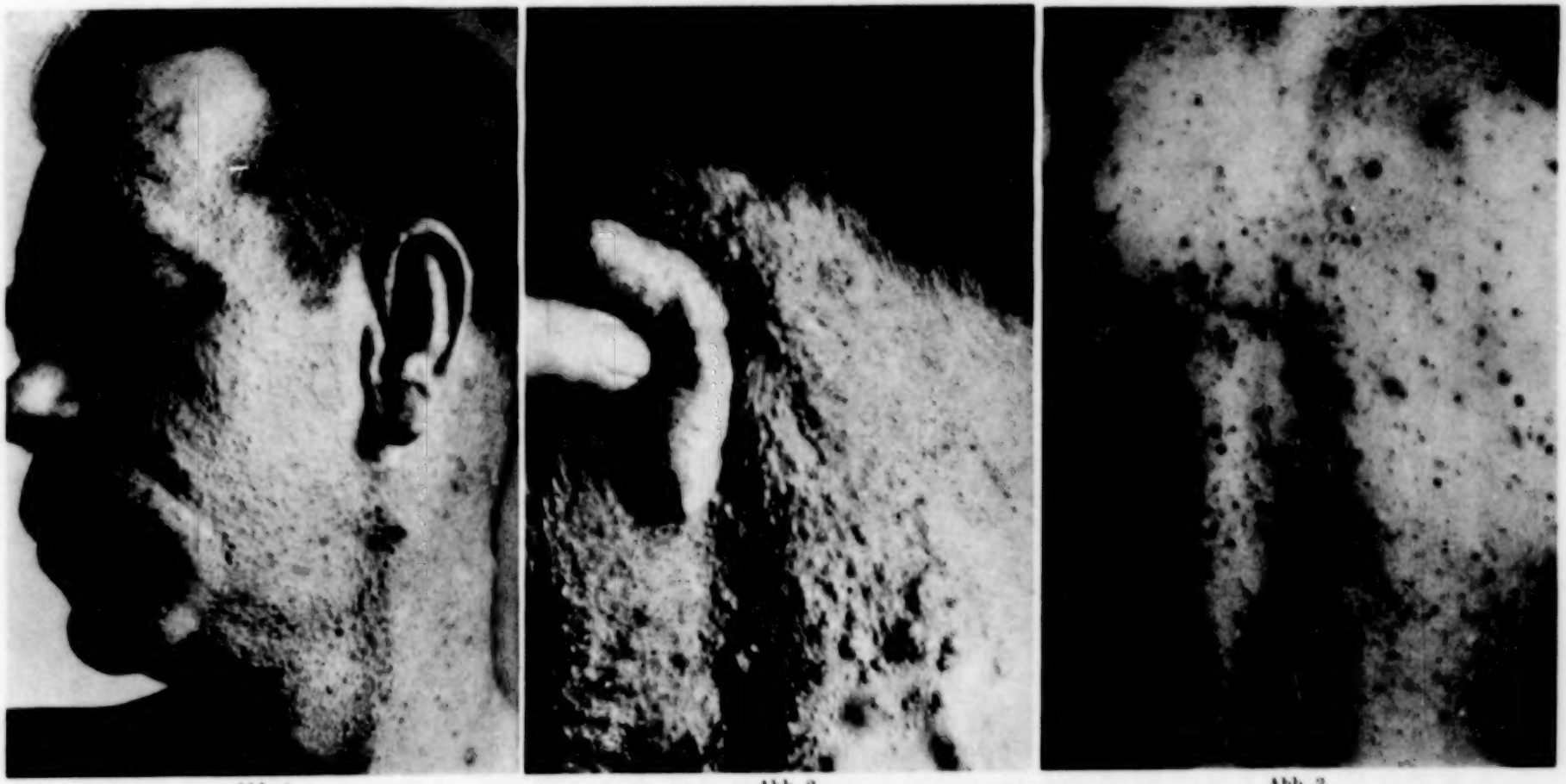


Abb. 1 Abb. 2 Abb. 3

Abb. 1—3. Chloracne, aufgetreten bei der Verarbeitung von technischem Trichlorphenol

gemessenen Blutdruckwerte lagen durchweg im Normalbereich, bei 5 der 9 Untersuchten an der unteren Grenze der Norm. Eine orthostatische Kollapsneigung wurde weder ambulant noch während der internistischen Beobachtung festgestellt. In 2 Fällen ergab sich der Verdacht auf einen Myokardschaden.

Abdominelle Beschwerden, wie Völlegefühl, Druck in der Magen- und Lebergegend sowie leichte Schmerzen wurden von 5 der 9 Untersuchten angegeben. In 4 Fällen wurden Magensekretionsstörungen, dreimal eine Subacidität, einmal eine Hyperacidität, in einem Fall der röntgenologische Befund einer Gastritis festgestellt.

Sehr eingehend wurde im Rahmen wiederholter ambulanter Untersuchungen und der stationären Beobachtung nach einem Leberschaden gefahndet[1]. Während die Labilitätsreaktionen in allen Fällen uncharakteristisch waren, zeigte der Bromthaleintest in 2 Fällen eine leichte Verzögerung der Farbstoffausscheidung. In 3 Fällen ergab die Leberbiopsie einen pathologischen Befund. Dabei wurden zweimal perihepatitische Veränderungen leichten Grades gefunden und in einem Fall eine Fettleber mit entzündlichen Erscheinungen und leichter Leberfibrose; auf Grund der klinischen und histologischen Befunde bestand hier der Verdacht auf einen Zustand nach Virushepatitis. In diesem Fall wurden Einlagerungen von eisenhaltigem und eisenfreiem gelbbraunen Pigment nachgewiesen, die jedoch nicht dem von Kalk und Wildhirt bei Chlorphenolvergiftungen gefundenen grauen eisenfreien Pigment entsprachen. Ungeklärt blieb eine Erythrocytenausscheidung im Harn bei sonst normalen Nierenbefunden bei einem der Arbeiter.

Besonders bemerkenswert waren die psychopathologischen Veränderungen bei den Chlorphenolarbeitern, die alle psychiatrisch-psychopathologisch eingehend untersucht wurden. In 6 Fällen konnte der Verlauf etwa 2 Jahre lang beobachtet werden. Es bestand die Möglichkeit zu objektiven Anamnesenerhebungen und experimentalpsychologischen Untersuchungen[2].

Mit sehr weitgehender Übereinstimmung wurde von den Untersuchten ein subjektives Beschwerdesyndrom geschildert, welches sich über die polyneuropathisch anmutenden Klagen im Bereich der Extremitäten, kardiovasculäre und abdominelle Symptome hinaus von vornherein auf die psychisch-geistige Sphäre, insbesondere aber die vital-antriebsmäßigen Verhaltensweisen (Bürger-Prinz) richtete. Im einzelnen wurden Störungen der Vitalgefühle wie allgemeines Schwäche-

[1] Prof. Dr. Hornbostel und Dr. Schönfelder, I. Med. Univ.-Klinik Hamburg-Eppendorf.

[2] Herrn Dipl.-Psychologen W. von Schubert wird an dieser Stelle für die Durchführung der Testuntersuchungen (Rorschach-Psychogramm und Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene) gedankt.

gefühl, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Unsicherheitsgefühle, innere Unruhe und Krankheitsgefühl geklagt. Die psychische Grundstimmung wurde als verschlechtert, gesenkt in Richtung eines unzufriedenbedrückten oder mürrisch-gereizten Verhaltens angegeben. Nicht selten lag eine ängstlich-beunruhigte Verstimmungskomponente vor. Veränderungen der Affektivität im engeren Sinne wurden in Form von vermehrter Gemütserregbarkeit, Reizbarkeit, Neigung zu zornmütigen Ausbrüchen oder auch einer gewissen Stumpfheit geklagt.

Allgemeine Kraftlosigkeit, verminderter innerer Schwung und Antrieb stellten Symptome dar, die in jedem der beobachteten Fälle eruiert wurden. Die Probanden schilderten Initiative- und Interessenverarmung, Willensschwäche, verminderte Leistungsfähigkeit, vermehrte Erschöpfbarkeit auf körperlichen und psychisch-geistigen Gebieten.

Das subjektive und objektiv-anamnestische psychopathologische Bild ist noch durch eine Anzahl weiterer mehr oder minder regelmäßig vorhandener Symptome zu komplettieren. Störungen der Triebsphäre kamen praktisch bei sämtlichen Fällen vor. So gaben alle Probanden gröberen Potenznachlaß, die meisten auch Libidoverminderung an. Der Appetit war verschlechtert, es kam gelegentlich zu erheblichen Gewichtsschwankungen. Der Schlaf und das Schlafbedürfnis waren bei den meisten Probanden gestört im Sinne einer Zunahme bei gleichzeitig bestehender Durchschlaf-, seltener Einschlafstörung.

In einigen Fällen wurde geistiger Leistungsnachlaß, insbesondere Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen angegeben. Bei der Mehrzahl der Fälle kam Alkoholintoleranz vor. Schließlich sind noch hyperaesthetische Züge mit Geräusch- und Lichtüberempfindlichkeit zu erwähnen. Ausgeprägte Schwankungen des beschriebenen psychopathologischen Syndroms wurden in fast allen Fällen angegeben.

Intensitätswechsel der Symptome im Sinne von Tagesschwankungen zugunsten der Morgen-, Vormittag- wie auch der Abendstunden wurden geschildert, bei mehreren Probanden kamen praktisch beschwerdefreie Intervalle von einigen Tagen und Wochen vor.

Der Vollständigkeit halber seien noch zwei seltenere Phänomene geschildert. Zwei Probanden gaben an, von Kälteanwendungen (kalte Duschen und Waschungen) jeweils mehr oder minder lang anhaltende Erleichterung der Allgemeinbeschwerden und der polyneuropathischen Symptome zu bemerken. Bei einem Probanden ist es zu eigenartig veränderten, jeweils wechselnden Eßgewohnheiten gekommen wie z. B. ausschließlichem Genuß von Schwarzbrot, Essen von Milchsuppen oder Trinken von 3 Litern Milch täglich zu ungunsten sonstiger Nahrungsaufnahme.

Im Vergleich zu dem vielgestaltigen polysymptomatischen subjektiven Bilde sind die objektiven psychopathologischen Zeichen rasch

wiederzugeben. Im explorativen Gespräch fiel bei der Mehrzahl der Probanden eine weich-gedrückte, gedämpfte Grundstimmung auf, die wenig oder gar nicht aufzuhellen war. Die Untersuchten wirkten antriebsmäßig matt, die Psychomotorik war schlaff, müde. Man gewann mehr den Eindruck einer leichten cerebral-organischen Antriebsreduktion als den einer Gehemmtheit. Die affektiven Verhaltensweisen waren gelegentlich durch verminderte Ansprechbarkeit und Schwingungsfähigkeit, dann aber auch durch Labilität und Dekompensierbarkeit auffällig. In 2 Fällen wurde ausgeprägtere Hypochondrie, in einem eine leichte aber deutliche Entdifferenzierung der Gesamtpersönlichkeit angenommen.

Die psychologischen Testuntersuchungen sind durch die Aufdeckung feinerer intellektueller Leistungsmängel und psychoorganischer Affektivstörungen von Bedeutung. In der Mehrzahl der mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (Hawie) untersuchten Probanden fand sich ein signifikant erhöhtes Abbauprozent (Wechsler), womit zumindest ein gewisser Hinweis auf einen erworbenen Nachlaß geistiger Leistungsfähigkeit gegeben ist. Im Rorschach-Psychogramm deuteten Koartation des Erlebnistyps, Zeichen abgeschwächter emotioneller Reaktivität, Konzentrationsschwäche, Tempoverminderung, Zähflüssigkeit der Denkvorgänge und Perseverationsneigung in Richtung cerebralorganisch bedingter Alterationen.

Diskussion

Auf Grund der Befunde bei drei voneinander unabhängigen Gruppen von Chlorphenolarbeitern, die insgesamt über 100 Erkrankte umfaßten, ergibt sich ein charakteristisches Krankheitsbild, als dessen wichtigste Merkmale die folgenden Störungen zu nennen sind:

1. Nach initialer Gesichtsdermatitis und Reizerscheinungen seitens der Augenbindehäute oft aber auch allmählich sich entwickelnde Acne vorwiegend im Bereich des Gesichtes, dann der Nacken-, Schulter- und oberen Rumpfpartien, in schweren Fällen am ganzen Körper, mit Comedonen, Retentionscysten, Knötchen, Pusteln, Furunkeln und fleckförmigen Pigmentierungen. In mehreren Fällen mit stärkerer Reizung der Schleimhäute des Gesichtes und des oberen Respirationstraktes, zum Teil mit anhaltender Blepharoconjunctivitis.

2. In mehreren Fällen Störungen seitens der inneren Organe, insbesondere Leberschäden mit Einlagerung eines eisenfreien grauen Pigmentes als charakteristischem, bioptischen Befund. In einigen Fällen chronische Bronchitis, vereinzelt Myokardschäden.

3. In allen Fällen allgemeine Müdigkeit und eine hauptsächlich die proximalen Muskeln der unteren Gliedmaßen betreffende Schwäche, oft mit Schmerzhaftigkeit der Muskulatur, in einigen Fällen Parästhesien

und geringe Hypästhesie. Nur in einzelnen Fällen ausgeprägtere Sensibilitätsstörungen, geringfügige Paresen umschriebener Art und Reflexabschwächung.

4. Ein psycho-vegetatives Syndrom mit folgenden Störungen: Subjektiv: Störungen der Vitalgefühle, Störungen der psychischen Grundstimmung und der Affektivität, Antriebsstörung, Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche, hyperaesthetische Züge, vegetative Dysregulationen, Neigung zur Orthostase, Schlafstörungen, insbesondere vermehrtes Schlafbedürfnis, Störungen der Triebsphäre, Herabsetzung von Libido und Potenz, Alkoholintoleranz.

Objektiv-psychopathologisch: Antriebsminderung, subdepressive Züge vom Typ echter vitaler Verstimmungsmomente, Affektivstörungen im Sinne einer gewissen Nivellierung, vermehrter Erregbarkeit, gelegentlich Stumpfheit, Hypochondrie, Persönlichkeitsentdifferenzierung.

Experimentalpsychologisch: Hawie: Erhöhtes Abbauprozent; Rorschach-Psychogramm: Koartation des Erlebnistyps, Zeichen abgeschwächter emotioneller Reaktivität, Konzentrationsschwäche, Tempoverminderung, Zähflüssigkeit der Denkvorgänge, Perseverationsneigung.

Das dermatologische Bild der geschilderten Chlorphenol-Intoxikation zeigt weitgehende Übereinstimmung mit der erstmals von Herxheimer, später von mehreren Autoren (s. Braun, Risse-Sundermann) beschriebenen durch chlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe verursachten Krankheit. Auf Grund der Beobachtung, daß vorwiegend gechlorte Naphthaline ursächlich verantwortlich zu machen waren, schlugen Wauer und später Teleky die Bezeichnung Perna-Krankheit vor (*per*chlorierte *Na*phthaline). Teleky wies darauf hin, daß die von Herxheimer bereits 1899 beschriebene Chloracne nicht durch reines Chlor, sondern durch gechlorte Kohlenwasserstoffe oder die gleichzeitige Wirkung von Chlor und Teer hervorgerufen wird. Weitere Beobachtungen über die Perna-Krankheit durch Mittelstädt, Flinn und Jarwik, Drinker u. Mitarb., Greenburg u. Mitarb. zeigten, daß neben den Hauterscheinungen Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schwindel, schwere Leberschäden mit akuter gelber Leberatrophie mit tödlichem Ausgang bei der Arbeit mit chlorierten Naphthalinen resultieren können. Baader erwähnt Massenerkrankungen in amerikanischen Schiffswerften während des zweiten Weltkrieges. Unter Schilderung der in Amerika und England aufgetretenen, zum Teil tödlichen Fälle verweist Teleky auf den Bericht von Brown, Präsident der Halowax Co., New York (1937), daß erst die Herstellung höherer Grade der Chlorierung und die Kombination mit chloriertem Diphenylen und anderen Stoffen zu schweren Gesundheitsschäden und zum Teil tödlichen akuten gelben Leberatrophien führte. Teleky führt auch die Tierversuche von C. K. Drinker u.

Mitarb. an zur Stützung der Annahme, daß nur die höher gechlorten Diphenylamine ernste Schädigungen hervorrufen.

Offenbar ausgeprägter als bei den anfangs verwendeten niederchlorierten Naphthalinen sind die Allgemeinerscheinungen bei beruflichen Chlorphenol-Intoxikationen. Diese Erfahrungen machten auch Truhaut u. Mitarb. bei Arbeitern, die Pentachlorphenol zur Holzkonservierung verwendeten und Kubota in Japan, der vielseitige Störungen des autonomen Nervensystems erwähnt und der auch mehrere tödliche Fälle sah. In allen drei deutschen Gruppen von Chlorphenol-Vergiftungen wurden Leberschäden festgestellt, am ausgeprägtesten und hinsichtlich der Leberbefunde am intensivsten bearbeitet bei den Erkrankten aus zwei mittelrheinischen Betrieben (Hergt, Kalk und Wildhirt). In allen Gruppen wurden mehrere Fälle von chronischer Emphysem-Bronchitis und Myokardschäden gefunden, doch traten diese Störungen längst nicht so regelmäßig auf wie die ausgeprägte Müdigkeit und neuromuskuläre Schwäche, die wir bei allen unseren Erkrankten sahen. Ebenso regelmäßig war das geschilderte Psychosyndrom, welches neben uns auch von Janzarik und Richert in völlig gleichartiger Ausprägung bei den mittelrheinischen Arbeitern gefunden wurde.

Das psychopathologische Syndrom konnte differentialdiagnostisch genügend sicher von endogenen Psychosen, insbesondere leichten cyclothymen Erkrankungen, neurotischen Persönlichkeitsentwicklungen und organischen Psychosyndromen anderer Ätiologie, etwas präsenilen oder cerebralsklerotischen Abbauprozessen abgegrenzt werden. Phänomenologisch sind Beziehungen zum pseudoneurasthenischen Syndrom das bei einer Vielzahl beruflicher Vergiftungen beschrieben ist (Blei, Kohlenoxyd, Mangan, Thallium, Arsen, Schwefelkohlenstoff, Trichloräthylen u. a.; Literaturübersichten bei Borbély, v. Hattingberg, Meggendorfer, Moeschlin, Pentschew, Teleky) — vor allem aber auch zu bestimmten endogenen Verstimmungszuständen unverkennbar. Vitale Niveausenkung, depressive Verstimmungsmomente, Vegetativerscheinungen und nicht zuletzt Intensitätsschwankungen sind überwiegend im Rahmen von endogen-depressiven Zuständen zu beobachten. Andererseits lenken Alkoholintoleranz, hyperaesthetisch-reizbare und polyneuropathische Züge den differentialdiagnostischen Aspekt mehr in Richtung exogener Zustandsbilder. Es ist hier an die etwas ältere psychiatrische Literatur zu erinnern (Meggendorfer, Stertz), die das neurasthenische Syndrom ganz eindeutig in den Rahmen exogener Symptomenkomplexe einordnet. Nicht zuletzt ist auf die phänomenologische Verwandtschaft unserer Beobachtungen mit den (exogenen) hyperästhetisch-emotionellen Schwächezuständen Bonhöffers hinzuweisen, welche Ewald vom psychopathologischen Bilde her, bezeichnenderweise nicht mehr als heteronom sondern homonom im Sinne von Kleist bezeichnete.

Trotz der diskutierten phänomenologischen Beziehungen deckt sich das psychopathologische Spätfolgesyndrom der Chlorphenolarbeiter kaum völlig mit einem der bekannten klinischen Bilder. Die Frage eines besonderen psychisch-vegetativen Vergiftungsspätfolgesyndromes, die von SPIEGELBERG im Zusammenhang mit Beobachtungen an chronisch-beruflich kampfstoffgeschädigten Personen erörtert wurde, stellt sich jedenfalls auch an Hand der hier referierten Beobachtungen.

Psychogen-neurotische Momente konnten bei unserem Beobachtungsgut im allgemeinen ausgeschlossen werden, soweit individuell-neurotische, d. h. charakterogene und erlebnissituative Gegebenheiten betroffen sind. Zwei der neun Probanden wiesen wesentliche psychopathische oder neurotische Strukturelemente auf. Dieselben ließen sich aber im Vergleich zu den anderen völlig oder sehr weitgehend unneurotischen Probanden gut abgrenzen. Gewisse „kollektiv-neurotische" Faktoren sind u. E. bei allen Gruppenuntersuchungen, insbesondere bei ätiologisch-gutachtlichen, als mißliches aber praktisch unvermeidbares Faktum in Kauf zu nehmen (SPIEGELBERG). Derartige Reaktionen sind auch bei unseren Fällen zu beobachten gewesen im Sinne eines überlagernden psychogenen Beiwerkes mit gleichsam „physiologischen" jedenfalls nicht inadäquaten, individuell-neurotischen (komplexbedingten) Entschädigungswünschen. Die psychopathologische Analyse des Einzelfalles und der Vergleich der jeweiligen Befunde mit solchen unabhängiger Kollektive gleicher Ätiologie bieten genügenden Schutz vor gutachtlichen und wissenschaftlichen Fehlurteilen. Trotz des langwierigen Verlaufs erscheint die Prognose der psychopathologischen Vergiftungsfolgen günstig. Obwohl die rententechnische Situation noch nicht endgültig geklärt ist, wurde subjektiv überwiegend eine gewisse Besserung oder ein Stationärbleiben der Symptome geschildert. Objektive Verschlechterungen haben wir mit Ausnahme der eben erwähnten passageren Intensitätsschwankungen nicht gesehen. Auch die Erfahrungen der Mainzer Nervenklinik (RICHER) und betriebsärztliche Eindrücke (KNECHT) sprechen für einen benignen Verlauf akuter und chronischer Vergiftungen, soweit nicht toxische Parenchymschäden als solche die Prognose ungünstig bestimmen.

Es erschien naheliegend, den hochchlorierten Chlorphenolen die toxische Wirkung zuzuschreiben, eine Auffassung, die durch Tierversuche von MACHLE und THOMAS, H. KITZMILLER, eine Reihe weiterer Untersucher (KEHOE, DEICHMANN, GRUEBLER, BOYD, MCGAVACK, TERRANOVA, PICCIONE zit. nach VON OETTINGEN) sowie eigene Tierversuche gestützt wurde. KIMMIG und SCHULZ konnten aber zeigen, daß die Verwendung nicht industrieller, analytisch reiner hochchlorierter Chlorphenole (Trichlorphenol, Pentachlorphenol) nicht zu den charakteristischen Erscheinungen der Chlorphenolvergiftung führt.

Abb. 4

Abb. 5

Abb. 6

Abb. 7

(Legenden s. S. 551)

Mit dem Ziele, die für die Erscheinungen ursächlich verantwortlichen Noxen aufzufinden, wurden Tierversuche durchgeführt. Als geeignetes Testobjekt erwies sich das Kaninchenohr, an dem sich mit Chloracne auslösenden Substanzen Veränderungen erzeugen lassen, die denen der menschlichen Chloracne weitgehend entsprechen (Hofmann und Neumann, Braun, Landes u. a.). Die Pinselung mit einem in dieser Hinsicht wirksamen Stoff führt zunächst zu einer mit Rötung, Schwellung und Schuppung einhergehenden flächenhaften Dermatitis, einige Tage später treten dann an die Follikel gebundene Hyperkeratosen und kleine Cystenbildungen auf, die sich auch histologisch gut nachweisen lassen. Neben den Pinselungsversuchen wurden Untersuchungen über die allgemeine Toxizität an Kaninchen und mit einigen Stoffen auch an Katzen durchgeführt. Dabei zeigte sich in Übereinstimmung mit Befunden, die Oettel sowie Hofmann an Hand von ähnlichen Intoxikationsfällen in einem größeren chemischen Werk in Süddeutschland erhoben hatten, daß die chloracneerzeugenden Substanzen bei Kaninchen eine ausgesprochene Lebertoxizität besitzen. Die Leberparenchymschäden ließen sich intra vitam mit der von Hofmann und Oettel angegebenen Mikromodifikation des Bromsulfthaleintestes gut verfolgen. Autoptisch fanden sich diffuse Verfettungen und ausgedehnte Nekrosen des Leberparenchyms. Die Untersuchungen, über die bereits früher berichtet wurde (Schulz 1956; Kimmig und Schulz 1957), führten zu folgenden Ergebnissen:

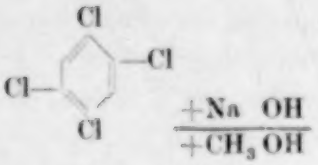
Die wirksamen Substanzen mußten bei der alkalischen Hydrolyse von 1,2,4,5-Tetrachlorbenzol zu 2,4,5-Trichlorphenol entstanden sein, die technisch unter Druck bei Temperaturen von etwa 180° C in Gegenwart von Methanol und Natronlauge vorgenommen wurde. Aber nicht das Trichlorphenol selbst sondern im Verlauf des Druckphenolprozesses in geringen Mengen auftretende Nebenprodukte waren als ursächliche Noxen anzusehen, denn am Kaninchenohr waren mit reinem, mehrfach destilliertem 2,4,5-Trichlorphenol ebenso wie mit 1,2,4,5-Tetrachlorbenzol keine der oben genannten Veränderungen hervorzurufen, wohl aber mit dem technisch verwendeten Trichlorphenol.

Abb. 4. Normales Kaninchenohr

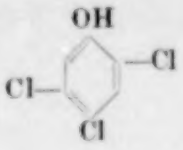
Abb. 5. Kaninchenohr, 3 Wochen nach dreimaliger Pinselung mit 2,3,6,7-Tetrachlordibenzodioxin (1:20000, gelöst in Polyglykol). Follikelschwellung, follikuläre Hyperkeratose

Abb. 6. Histologischer Schnitt. Kaninchenohr nach Pinselung mit Tetrachlordibenzodioxin (Konzentration 1:20000) Frühstadium: Erweiterung der Follikel. Follikuläre Hyperkeratose. Entzündliches Infiltrat in der Umgebung der Follikel

Abb. 7. Histologischer Schnitt. Kaninchenohr nach Pinselung mit Tetrachlordibenzodioxin (Konzentration 1:20000). Spätstadium: Große Retentionscyste, angefüllt mit keratotischen Massen



1,2,4,5-Tetrachlorbenzol



2,4,5-Trichlorphenol

Da die Isolierung definierter Verbindungen aus dem bei der Destillation von technischem Trichlorphenol anfallenden Rückstand zunächst nicht möglich war, wurden von chemischer Seite Verbindungen synthetisiert und uns zur tierexperimentellen Prüfung übergeben, für die eine gewisse Wahrscheinlichkeit bestand, daß sie als Nebenprodukte bei der Verseifung von Tetrachlorbenzol zu Trichlorphenol entstehen können. Zur Verfügung standen zunächst verschiedene Chlorierungsprodukte des Diphenyläthers und des Dibenzofurans (Diphenylenoxyd).

Diphenyläther
(verschieden stark chloriert)

Dibenzofuran (Diphenylendioxyd
(verschieden chloriert)

Während der Diphenyläther und seine 1—4fach chlorierten Derivate sowie Dibenzofuran und Monochlordibenzofuran im Tierversuch unwirksam waren, führten 3- und 4fach chlorierte Dibenzofurane schon in Konzentrationen von 0,05% zu den genannten Erscheinungen am Kaninchenohr. Einmal oral verabfolgte Dosen von 0,5—1 mg/kg bewirkten bei Kaninchen schwere Leberschäden, die in den meisten Fällen zum Tod der Tiere führten.

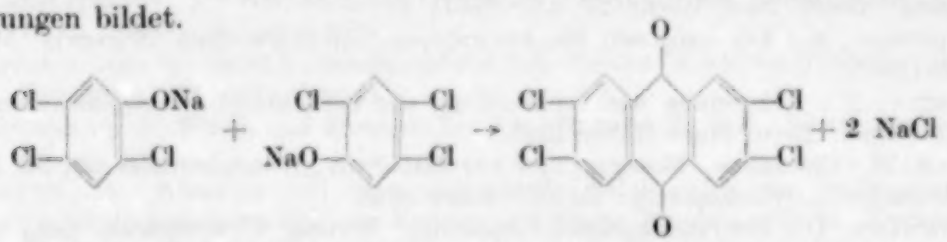
Die klinische Beobachtung eines an anderer Stelle tätigen Laboranten, der nach Exposition mit Tetrachlordibenzodioxin (Tetrachlordiphenylendioxyd) an einer schweren Chloracne erkrankte, wies auf die Chlorderivate des Dibenzodioxins hin.

Dibenzodioxin (= Diphenylendioxyd)

Tetrachlorierte Dibenzodioxine, insbesondere 2,3,6,7-Tetrachlordibenzodioxin waren am Kaninchenohr schon in geringer Konzentration stark wirksam. Dreimalige Pinselungen mit 0,01—0,005%igen Lösungen (in Polyglykol) genügten, um schwere flächenhafte Entzündungen sowie follikulär angeordnete Hyperkeratosen hervorzurufen. Bei oraler Gabe hatten einmalig verabfolgte Dosen von 0,05—0,1 mg/kg Körpergewicht schwere Lebernekrosen und meistens den Tod der Tiere zur Folge.

Die Annahme, daß 2,3,6,7-Tetrachlordibenzodioxin in der Genese der im Betrieb aufgetretenen Chloracne-Erkrankungen auch tatsächlich

von Bedeutung ist, fand weitere wesentliche Stützen von chemischer Seite. Es konnte nachgewiesen werden, daß sich diese Verbindung aus zwei Molekülen Natrium-Trichlorphenolat unter Abspaltung von NaCl unter den im Autoklaven herrschenden Druck- und Temperaturbedingungen bildet.



2,4,5-Trichlorphenol-Natrium 2,3,6,7-Tetrachlordibenzodioxin

Weiterhin gelang es, das genannte Tetrachlordibenzodioxin aus dem beim technischen Druckphenolprozeß (alkalische Verseifung von Tetrachlorbenzol zu Trichlorphenol) auftretenden Nebenprodukt zu isolieren. Um zu beweisen, daß 2,3,6,7-Tetrachlordibenzodioxin nicht nur am Kaninchenohr, sondern auch an der menschlichen Haut Veränderungen im Sinne der Chloracne auszulösen vermag, wurde von einem von uns (SCHULZ) ein Selbstversuch durchgeführt: Zweimalige Pinselung einer 0,01%igen Lösung an einem umschriebenen Hautbezirk des Unterarms führte nach zwei Tagen zu einer leichten Dermatitis, einige Tage später entwickelten sich follikuläre Hyperkeratosen und Comedonen, die sich auch histologisch gut nachweisen ließen. Die ätiologisch wichtige Bedeutung dieses Stoffes für die hier beschriebenen Erkrankungen scheint uns damit ausreichend begründet. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß bei diesem technischen Prozeß auch noch andere chlorierte aromatische Verbindungen mit hochtoxischen Eigenschaften entstehen können, die bisher nicht identifiziert und nicht tierexperimentell untersucht werden konnten.

Die experimentellen und klinischen Befunde sind ein eindrucksvolles Beispiel dafür, daß in der *Arbeitspathologie Stoffe von Bedeutung sein können*, die bei großtechnisch-chemischen Prozessen *nur in geringen Mengen als Nebenprodukte* anfallen. Bei Versuchen zur ursächlichen Klärung von gehäuft aufgetretenen beruflichen Intoxikationen sollte dieser Blickpunkt nicht außer acht gelassen werden. Gelingt der Nachweis, daß den Hauptprodukten anhaftende Verunreinigungen als ursächliche Noxe einer Berufskrankheit anzusehen sind, so ist damit eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Prophylaxe geschaffen.

In unserem speziellen Fall gelang es, durch eine von betriebschemischer Seite entwickelte Umstellung des Herstellungsverfahrens die Bildung der hochtoxischen, mehrfach chlorierten Dibenzodioxine und Dibenzofurlane zu vermeiden. Seitdem wird in diesem Betrieb weiter 2.4.5-Trichorphenol hergestellt und zu dem Herbizid 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure weiterverarbeitet, ohne daß bei den Arbeitern Intoxikationssymptome irgendwelcher Art aufgetreten sind.

Literatur

Baader, E. W., and H. J. Bauer: Industrial intoxication due to pentachlorphenol. Ind. Med. Surg. **20**, 286—290 (1951).

Bettmann: „Chlorakne" eine besondere Form von professioneller Hauterkrankung. Dtsch. med. Wschr. **27**, 437 (1901).

Bonhöffer, K.: Die exogenen Reaktionstypen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **58**, 58 (1917).

Borbély, F.: Erkennung und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen. Bern: Hans Huber 1946.

Braun, W.: Chlorakne. Monographien zur Zeitschrift „Berufsdermatosen", Bd. 1. Aulendorf i. Württemberg: Editio Cantor 1955.

Brinkmann, O.: Pentachlorphenol-Vergiftung. Vortrag, Gewerbeärztl. Tagg in Hamm i. W., 25. 10. 1950.

Broser, F.: Die cerebralen vegetativen Anfälle. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.

Bürger-Prinz, H.: Gedanken über die vitale Person. Nervenarzt **12**, 304 (1939).

Drinker, C. K., M. F. Warren and G. A. Bennett: The problem of possible systemic effects from certain chlorinated hydrocarbons. J. industr. Hyg. **19**, 283 (1937).

Ewald, G.: Psychosen bei akuten Infektionskrankheiten, Allgemeinleiden und Erkrankungen innerer Organe. In Handbuch für Geisteskrankheiten, Bd. 2. Berlin: Springer 1928.

Flinn, F. B., and N. E. Jarvik: Liver lesions caused by chlorinated naphthalene. Amer. J. Hyg. **27**, 19 (1938).

Greenburg, L., M. R. Mayer and A. R. Smith: The systemic effects resulting from exposure to certain chlorinated hydrocarbons. J. industr. Hyg. **21**, 29 (1939).

Grimmer, H.: Beruflich bedingte Akne durch chlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe (Chlorakne, Pernakrankheit). Zbl. Arbeitsmed. **5**, 76 (1955).

Hattingberg, J. v.: Die Erkrankungen des Nervensystems durch gewerbliche Vergiftungen. Fortschr. Neurol. Psychiat. **12**, 1—18, 59—82 (1940).

Hergt, W. Diskussion. Werkärzte-Konferenz, Bad Dürkheim, 1955.

Herxheimer, K.: Über Chlorakne. Münch. med. Wschr. **1899**, 278.

Herzberg, J. J.: Chlorakne nach Genuß von chloriertem Paraffin. Derm. Wschr. **119**, 425 (1947).

Hofmann, H. Th., u. W. Neumann: Eine Methode zur Tierexperimentellen Prüfung der Hautwirkung chlorierter Naphthaline. Zbl. Arbeitsmed. **2**, 169—173 (1952).

— Die Leberfunktionsprüfung mit dem Bromsulfthaleintest als einfache Mikromethode. Ärztl. Wschr. **1954**, 965.

— Vortr. Werkärzte-Konferenz, Bad Dürkheim, 1955.

Holtzmann, F.: Die Halogene. In Ullmann, Oppenheim Rille, Die Schädigung der Haut, Bd. II, S. 97. Leipzig 1926.

Janzarik, W. Diskussionsbemerkung zum Vortrag U. Spiegelberg, Lüneburg, 1960.

Kalk, Wildhirt: Gutachten im Fall 9 unserer Serie.

Kimmig, J., u. K. H. Schulz: Berufliche Akne (sog. Chlorakne) durch chlorierte aromatische cyclische Äther. Dermatologica (Basel) **115**, 540 (1957).

— Chlorierte aromatische cyclische Äther als Ursache der sogenannten Chlorakne. Naturwissenschaften **44**, 337 (1957).

Kleist, K.: Zit. bei Ewald.

Knecht, Ingelheim: Persönliche Mitteilung.

Kubota, J.: Persönliche Mitteilung.
Landes, E.: Diskussionsbemerkung. Derm. Wschr. **130**, 1191 (1954).
Machle, W., W. Deichmann and G. Thomas: Observations on the fate of pentachlorophenol in the animal organism. J. industr. Hyg. **25**, 192—194 (1943).
Meggendorfer, F.: Intoxikationspsychosen. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 7. Berlin: Springer 1928.
Mittelstädt, O.: Gewerbeschädigungen durch Haftax (Trichlornaphthalin). Diss. Jura 1935. Zit. nach Teleky.
Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
Oettel, H.: Klinische und tierexperimentelle Erfahrungen mit hochtoxischen Chlorkohlenwasserstoffen; ein Beitrag zum Perna-Problem. Vortr. Werkärzte-Konferenz, Bad Dürkheim, 1955.
Oettingen, W. F. v.: Phenol and its derivatives: the relation between their chemical constitution and their effect on the organism. Nat. Inst. Health Bull. No 190, Washington 1949.
— Poisoning — a guide to clinical diagnosis and treatment. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1958. — Hinweis auf Pentachlorphenol. Lit. G. W. Korting u. R. Wiehl: Z. Haut- u. Geschl.-Kr. **14**, 280 (1953). — R. Truhaut, P. Epée et E. Boussemart: Arch. Mal. prof. **13**, 567 (1952).
Pentschew, A.: Intoxikationen. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. XIII/2. Bandteil B. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
Pette, H.: Über den vegetativen Anfall. Z. ges. Neurol. Psychiat. **165**, 320 (1939).
Richert: Persönliche Mitteilung.
Risse-Sundermann, A.: Intoxikationen durch chlorierte Aromaten. Monographie, Auslieferung durch die Dermatol. Univ.-Klinik Köln. Diss. Köln 1959.
Schulte, W.: Die syncopalen Anfälle. Stuttgart: Georg Thieme 1949.
Schulz, K. H.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Ätiologie der Chlorakne. Arch. klin. exp. Derm. **206**, 589 (1957).
Spiegelberg, U.: Folgezustände nach Kampfstoffschädigungen. Vortrag. Wiss. Sitzung der ärztl. Vereins Hamburg, 22. 4. 1958.
— Zur Frage psychopathologischer Spät- und Dauerschäden nach gewerblichen Vergiftungen. Vortrag. Tagg der Ges. Nord- und Nordwestdtsch. Neurologen u. Psychiater, Lüneburg, 23.—24. 4. 1960. Med. Klinik **56**, 436 (1961).
Stertz, G.: Die neurasthenische Reaktion. In Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 5. Berlin: Springer 1928.
Teleky, L.: Die Pernakrankheit (Chlorakne). Klin. Wschr. **1927**, 845, 897; **1928**, 214; **27**, 253 (1949).
— Gewerbliche Vergiftungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
Truhaut, R., G. Vitte et E. Boussemart: Recherches sur la toxicologie du pentachlorophenol. Arch. Mal. prof. **13**, 561—574 (1952).
Wauer: Gewerbliche Erkrankungen durch gechlorte Kohlenwasserstoffe. Zbl. Gew.-Hyg. **6**, 100 (1918).
Wechsler, D.: Die Messungen der Intelligenz Erwachsener. Bern u. Stuttgart: Hans Huber 1956.

Professor Dr. Helmut Bauer, Neurologische Universitätsklinik,
Privatdozent Dr. K. H. Schulz, Universitäts-Hautklinik,
Privatdozent Dr. U. Spiegelberg, Psychiatrische und Nervenklinik,
Hamburg-Eppendorf

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 556—564 (1961)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten,
Abteilung für experimentelle Biologie (Leiter: Prof. Dr. med. J. Teisinger), Prag

Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Lunge während der Entwicklung der experimentellen Silikose

Von

M. Chvapil, Prag

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juni 1961)

Das Ziel dieser Mitteilung ist es, auf einige gemeinsame biochemische Züge der Entwicklung der fibroplastischen Entzündung in den Lungen während der Bildung der Läsion mit Entzündungen, hervorgerufen entweder durch die Anwendung fibroplastisch wirkender organischer Stoffe (Carragheen, Alginsäure) oder direkt im Verlauf der Heilung der Schnittwunde, aufmerksam zu machen.

Die Wirkung, sei es physikalischer (Zug-Druck, Wärme, Strahlung), sei es chemischer Reize (z. B. Terpentin, Tetrachlormethan, Carragheen und alle Typen aggressiven Staubes) verursacht in dem betroffenen Gewebe eine Reihe von Veränderungen, die vor allem in der biologisch reaktivsten Gewebsschicht, d. i. im Mesenchym, verlaufen. Diese Veränderungen haben ohne Rücksicht auf den Charakter des die Entzündung hervorrufenden Agens einen völlig gesetzmäßigen Verlauf. Die Zeitfolge und auch der Grad der quantitativen Veränderungen während der einzelnen Entzündungsetappen sind allerdings verschieden und hängen von den endo- und exogenen Faktoren ab. Von den endogenen Faktoren ist das Alter, das Geschlecht des Organismus, die betroffene Stelle anzuführen; von den exogenen kommt die Art des Reizes, die Art der Ernährung, der Faktor der Diät überhaupt, zur Geltung.

Die Folge der einzelnen Phasen des Entzündungsprozesses und der Reaktionen des Bindegewebes ist ähnlich, ohne Rücksicht auf die Art des Reizes, der die Entzündung hervorruft.

Um eine bessere Übersicht zu haben, ist es möglich, im Verlauf der fibroplastischen Entzündung vier Phasen zu unterscheiden, die aneinander anknüpfen und sich teilweise überdecken. Diese sind:

I. Die Phase der Mobilisation der Zellen,
II. die Phase der Vermehrung der Grundsubstanz,
III. die Phase der Bildung der kollagenen Eiweiße,
IV. die Phase der abschließenden Anordnung.

Die angeführten vier Phasen der Entzündung sind auf Abb. 1 veranschaulicht, die unsere Erfahrungen mit der Entwicklung des fibrösen Granuloms nach subcutaner Applikation von Carragheenin bei Meer-

schweinchen schematisch zusammengefaßt[3, 4, 17]. Ich mache auf die große Ähnlichkeit des Verlaufs der einzelnen Parameter der Entzündung beim Carragheenin- und beim Bauchhöhlengranulom nach der Applikation von Quarz oder Kristobalit aufmerksam, wo COLLET und DANIEL-MOUSSARD[2] ungefähr dieselben Stoffe im Verlauf einer hunderttägigen Entwicklung untersuchten.

Die Phase der Mobilisation der Zellen ist durch den Inhalt ihrer Kernmasse (DNS) verfolgt. Im Verlauf von 5—7 Tagen erreicht diese ihr Maximum, dann fällt sie wieder ab. Das anfänglich sehr zellenreiche Granulom kollagenisiert nämlich und verändert sich zu einem kompakten fibrösen Knoten, so daß die Zellen ähnlich wie beim silikotischen Granulom degenerieren und verschwinden[23].

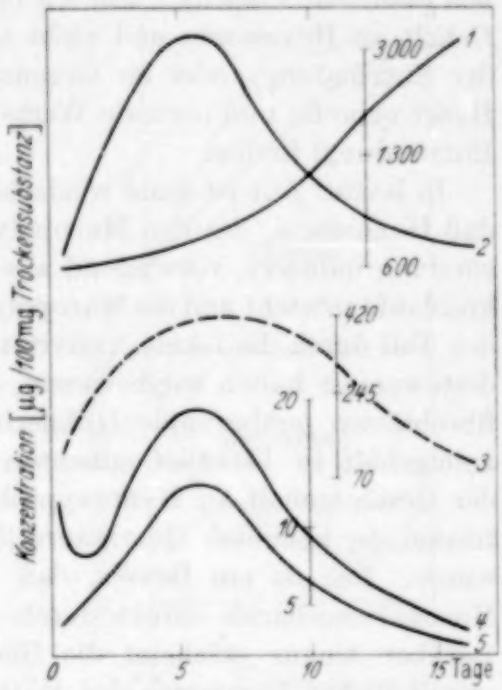


Abb. 1. Schematischer Verlauf der Konzentrationsänderungen (*1*) des im Kollagen gebundenen Hydroxyprolin, (*2*) der Desoxyribonucleinsäure, (*3*) des Hexosamins, (*4*) des freien Hydroxyprolin, (*5*) der Hydroxyprolin enthaltenden Peptide im Verlaufe der Entwicklung des Granuloms (subcutane Injektion von 5 ml 1 % Carragheeninlösung bei 350 g schweren Meerschweinchen). Der Stoffgehalt ist in µg je 100 mg Trockensubstanz des Gewebes angegeben

Während beim Carragheenin-Granulom die maximale Anhäufung der Zellen nach 5—7 Tagen erreicht wird, tritt bei der Heilung einer Schnittwunde die größte Akkumulation schon eher ein — ungefähr am 2. bis 3. Tag.

Die Untersuchung des prozentuellen Vorkommens der verschiedenen Zellformen in den einzelnen Tagen der Entwicklung des Granuloms (bisher noch nicht publiziert) zeigt einen allmählichen Übergang von polynuclearen Leukocyten zu Fibroplasten. POLICARD, COLLET und PREGERMAIN[20] verfolgten die Entwicklung der Änderungen in der Zellenpopulation der Lungen nach intratrachealer Einstäubung mit Quarz in drei verschiedenen Stadien der Entwicklung der Entzündung. Polynucleare Leukocyten und Makrophagen, die für den Anfang der Entzündung typisch sind, werden von Histiocyten und Reticulocyten in den Hintergrund gedrängt, deren Auftreten mit der Entwicklung kollagener Fasern zusammenfällt. Diese Autoren verfolgten nicht das Vorkommen von Fibroblasten, die im Differentialbild am spätesten erscheinen.

Die Bildung von Mucopolysacchariden geht immer der Anhäufung von kollagenen Strukturen voran und ist ihnen gegenüber, was die

Menge anbetrifft, ausdrucksvoller; eine Vermehrung der Mucopolysaccharide um 300—400% über die normalen Werte ist bei der entzündlichen Reaktion keine Seltenheit.

Ein verschobener Verlauf der Vermehrung der MPS und der kollagenen Strukturen bewirkt, daß wir in gewissen Phasen nur einen erhöhten Gehalt an Hexosamin und nicht an Hydroxyprolin (die frühere Phase der Entzündung), oder im Gegenteil eine Vermehrung des Gehalts an Hydroxyprolin und normale Werte von Hexosamin (die späte Phase der Entzündung) finden.

In letzter Zeit ist dann wiederholt überzeugend bewiesen worden[5, 9], daß Hexosamin, das den Mucopolysaccharidengehalt am Orte der Entzündung indiziert, vorwiegend aus den Serummucoproteinen des Blutkreislaufs entsteht und die Mucopolysaccharide nur zu einem unbedeutenden Teil durch die lokale Aktivität der Zellen gebildet werden. Nichtsdestoweniger haben wir bewiesen, daß in Gewebskulturen der Lungenfibroblasten (embryonale Hühnerlungen 11—13 Tage alt) der Hexosamingehalt in Gewebefragmenten sich ausdrucksvoller vermehrt als der Gesamtgehalt an Hydroxyprolin, nachdem eine adäquate Konzentration der kolloiden Quarzsäure ($5 \cdot 10^{-3}$ M) dem Medium hinzugefügt wurde. Das ist ein Beweis, daß unter bestimmten Bedingungen die Mucopolysaccharide direkt durch die Aktivität der Zellen entstehen. Darüber hinaus erscheint die Bildung von Mucopolysacchariden ein empfindlicher Parameter der Wirkung von fibrogenen Staubarten zu sein als die Entwicklung von Kollagen[5].

Die Phase der Bildung der kollagenen Eiweißstoffe ist die Erscheinung die sowohl vom morphologischen als auch vom biochemischen Standpunkt am besten erforscht ist. Nach unseren Erfahrungen mit dem Studium der Entzündung nach Carragheenin oder nach der Applikation von Quarzsauerstoff ist es bei Erwägung über die Bildung von kollagenen Strukturen unumgänglich, schon mit Änderungen des freien *Hypro* oder des an ultrafiltrabile Peptide gebundenen *Hypro* zu beginnen. Beide Stoffe vermehren sich nämlich früher, als die Bildung des Kollagens beginnt. Darüber hinaus ist es auch interessant, daß ihre Konzentration in der Zeit der maximalen Vermehrung des Kollagens sowohl im Granulom (Abb. 1) als auch in der Gewebskultur (Abb. 3) abfällt.

Das ultrafiltrablie *Hypro* ist ein beständiger Bestandteil sowohl der Gewebe als auch der biologischen Flüssigkeiten. Im Verlaufe des Alterns der Tiere sinkt sein Gehalt[18]; im Verlaufe von Zuständen, die zur Änderung des Stoffwechsels der Kollagene führen, ändert sich sein Gehalt auf typische Art. Die Tatsache, daß die Konzentration des ultrafiltrabilen *Hypro* in den Geweben des Granuloms ungefähr um zwei Dezimalstellen kleiner ist als die Konzentration von an kollagene Eiweiße gebundenem *Hypro*, schließt die Möglichkeit nicht aus, daß diese klein-

molekularen Stoffe metabolisch aktiver sind als kollagene Strukturen und so an der Bildung von Kollagenen beteiligt sein können. Die Behauptung, daß die Synthese von Kollagen schon von der Bildung des *Hypro* selbst verfolgt werden muß, beruht auf unseren früheren Ergebnissen, daß nämlich die Entstehung von Hydroxyprolin bei der Inhibition der Kollagenbildung durch Cortison gebremst ist[6,7]. Aus diesen Gründen haben wir den Mechanismen der Hydroxylation von Prolin[8] Aufmerksamkeit gewidmet. Vor kurzem haben in diesem Zusammenhang MARASAS und HARINGTON[19] eine neue Hypothese der Bildung von Bindegewebseiweißstoffen durch Quarz und andere Arten von Industriestaub an-

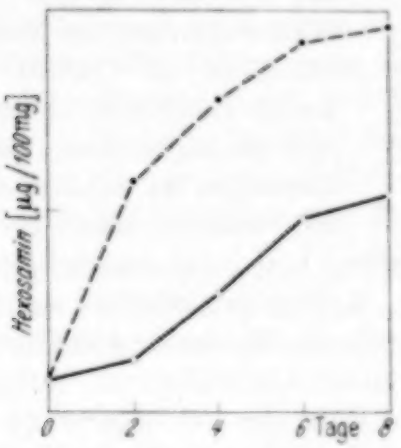


Abb. 2. Die Vermehrung des Hexosamins (Mucopolysaccharide) in Gewebskulturen von Lungenfibroblasten im Kontrollmedium (○——○) und im $5 \cdot 10^{-3}$ M kolloide Quarzsäure enthaltenden Medium (●- - - -●). Die Konzentration des Hexosamins ist in 100 mg Gewicht des feuchten Gewebes angegeben

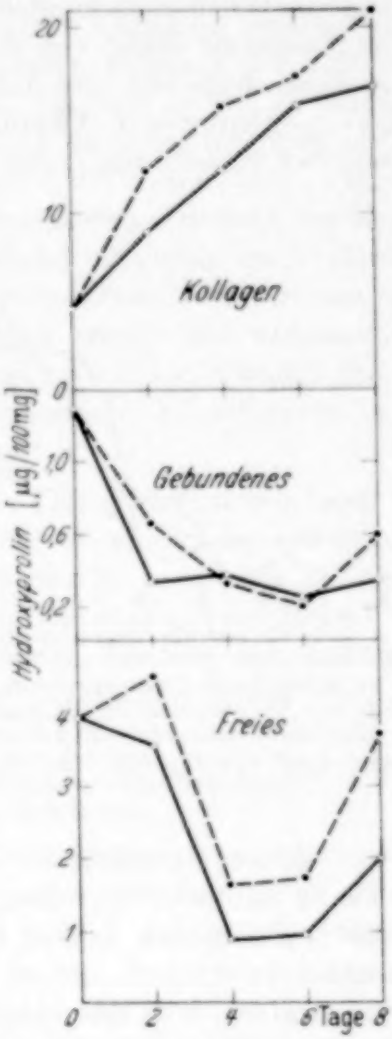


Abb. 3. Die Gehaltsänderungen des in kollagenen Eiweißen gebundenen Hydroxyprolin (oberer Teil), in Peptiden gebundenen (Mitte) und des freien Hydroxyprolin im Verlaufe der Kultivation von Lungenfibroplasten im Kontrollmedium (○——○) und im Medium, das $5 \cdot 10^{-3}$ M kolloide Quarzsäure (●- - - -●) enthält

geführt: die Autoren beweisen, daß die freien Radikale, die auf der Oberfläche des Staubkristalls entstehen, Prolin und Lysin direkt hydroxylieren und dadurch die für das Kollagen charakteristischen Aminosäuren bilden. Diese Arbeit ist im Einklang mit unserer Meinung über die Bedeutung der Hydroxylation des Prolins als Weg zur Erkenntnis der Mechanismen der Biosynthese von Kollagen.

Wenn es auch wahrscheinlich erscheint, daß die Peptide, die *Hypro* enthalten, kleinmolekulare Vorläufer des Kollagens sind, kann man die Möglichkeit nicht ausschließen, daß es sich um Degradationsprodukte des Kollagenmetabolismus handelt.

Im Zusammenhang mit der Kollagenbildung diskutiert man schon einige Jahrzehnte über die Aufgabe der Ascorbinsäure in diesem Prozeß.

Das Fehlen des C-Vitamins im Organismus beeinflußt alle drei Phasen der Entzündung: die Fibroblasten reifen nicht zu Fibrocyten aus und dadurch ist ihre fibrillogenetische Funktion gestört (Hunt[13]). Hingegen bildet sich eine übermäßige Menge von Mucopolysacchariden. Es ist bis jetzt noch nicht klar, in welcher Phase der Kollagenbildung die Ascorbinsäure wirkt. Einige Autoren behaupten, daß beim Skorbut die Hydroxylation des Prolins blockiert ist (Gould[10]); andere sind der Ansicht, daß es nicht zur Rekonstruktion auflösbarer Formen von Kollagen in den Fasern kommt (Robertson u. Schwarz[22]). Der interessante Befund von Hunt[12], daß die schon gebildeten Kollagenstrukturen sich bei Skorbut auflösen, wurde vor kurzem durch die Versuche von Gould[9] bestätigt.

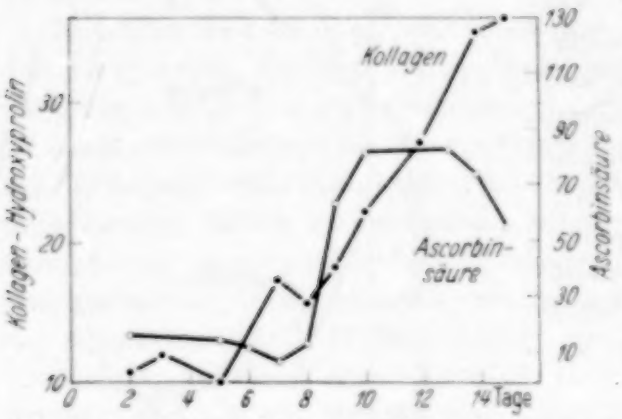


Abb. 4. Der Verlauf der Konzentrationsänderungen der Ascorbinsäure (○——○) und des an kollagene Eiweiße gebundenen Hydroxyprolins (●——●) im Verlaufe der Entwicklung des Carragheenin-Granuloms. Die Ascorbinsäure ist in µg/100 mg Trockensubstanz, das Hydroxyprolin des Kollagens in µg/mg Trockensubstanz angegeben

Eine andere Seite der Erforschung der Rolle des C-Vitamins bei der Fibrogenese bilden die Arbeiten über die Änderungen seiner Konzentration während der Entzündung, während der Wundheilung u.ä. Hier wurde bewiesen, daß die Ascorbinsäure sich im pathologisch vermehrten Bindegewebe anhäuft[1].

Auch wir haben uns mit dieser Frage beschäftigt und haben bewiesen, daß die Änderungen der Ascorbinsäurekonzentration dem Verlauf der Vermehrung des Kollagens folgen und zwar sowohl bei der Bildung des Carragheenin-Granuloms (Abb. 4) als auch bei der Entwicklung von Silikose in den Lungen von Ratten, die einmal eingestäubt wurden (50 mg Quarzstaub, 1,5 μ monodispersiver Staub). Durch weitere Ergebnisse haben wir uns auch davon überzeugt, daß es sich um eine kausale Abhängigkeit der Beziehungen beider Stoffe handelt, denn die Ascorbinsäure ist an Kollagen gebunden, aus dem sie sich sehr leicht

und schnell zum größeren Teil extrahieren läßt (bisher nicht publiziert). Über die Bedeutung dieser Bindung kann man bis jetzt nur Vermutungen anstellen.

In Erwägungen über die Biosynthese des Kollagens zweifelt heute schon niemand mehr daran, daß die löslichen Formen der kollagenen Eiweißstoffe Vorläufer des Kollagens sind. Im Verlauf der Entwicklung lagern sich die einzelnen Moleküle allmählich zu grundlegenden kollagenen Strukturen an und es steigt die Anzahl der die einzelnen kollagenen Moleküle bindenden Kräfte. Das bedeutet allerdings, daß im Verlauf der Ausreifung der kollagenen Strukturen — also allgemein im Verlauf des Alterns — der Inhalt der lösbaren kollagenen Eiweißstoffe in den Organen und Geweben vermindert wird. Dies wurde bei verschiedenen Organismen wirklich bewiesen. Wir selbst haben die allmähliche Verminderung der lösbaren Formen der kollagenen Eiweißstoffe in den Lungen verschieden alter Ratten bewiesen[16].

Während der pathologisch gesteigerten Fibroplasie, deren Modell die Silikose ist, wiederholen sich in verkürzter Form die Änderungen, die normalerweise während des Alterns auftreten. So haben wir z. B. schon nach 14 Tagen nach einer einmaligen Einstäubung von Ratten eine ausdrucksvolle Vermehrung nur der lösbaren Formen der kollagenen Eiweißstoffe gefunden[16]. Die nichtlösbaren Kollagene waren erst 3 bis 4 Monate nach der Einstäubung vermehrt. Ähnliches wurde für die Entwicklung der experimentellen Lebercirrhose[21] und andere Modelle der entzündlich fibroplastischen Entzündung bewiesen.

In unserer weiteren Arbeit hat uns der Befund von Houck und Jacob[11] interessiert, daß es in dem nekrotischen Herd der Haut nach Krotonölinjektion gleichzeitig mit der Verminderung des Kollagengehaltes zur Steigerung des Gehaltes an Serum-Hydroxyprolin kommt. Es würde daher scheinen, daß das Hydroxyprolin aus dem degradierten Kollagen der Haut stammt. Der Befund aber, daß der Spiegel des freien *Hypro* im Serum sich nach dem Wachstumshormon steigert[15] oder daß während der Schwangerschaft, in der sich der Kollagengehalt der Gebärmutter ausdrucksvoll vermehrt (sechsmal), der *Hypro*-Gehalt im Serum allmählich steigt[14], zeugt für eine weitere Möglichkeit, daß das Serum-*Hypro* der Stufe des Kollagenmetabolismus entspricht.

In unserer Arbeit haben wir bewiesen, daß der Spiegel des ultrafiltrabilen *Hypro* im Serum von Ratten und Meerschweinchen beim Altern sinkt. Bei erwachsenen Tieren kann man das an Peptide gebundene ultrafiltrabile *Hypro* nicht mehr nachweisen. Während des 6.—8. Tages der Entwicklung des Carragheenin-Granuloms im Unterhautgewebe der Meerschweinchen steigt das Niveau des freien und des an Peptide gebundene *Hypro* im Serum gleichzeitig mit der Steigerung

dieser Stoffe im Gewebe des Granuloms, wie man aus Abb. 5 ersehen kann (Experientia — im Press).

In den Vorstufen der fibroplastischen Entzündung vermehrt sich das ultrafiltrabile *Hypro* im Serum. Deshalb glauben wir, daß das Studium dieser Stoffe zur frühzeitigen Diagnose fibröser Erkrankungen (Präcirrhose, Präsilikose) dienen könnte. In unserer gegenwärtigen Arbeit sind wir bestrebt diese Behauptung zu überprüfen.

Im Gegensatz dazu, daß die ersten drei Phasen bei den verschiedenen Entzündungsprozessen analog verlaufen, ist die *vierte* Phase, die *Phase der abschließenden Anordnung*, für den die Entzündung hervorrufenden Reiz typisch.

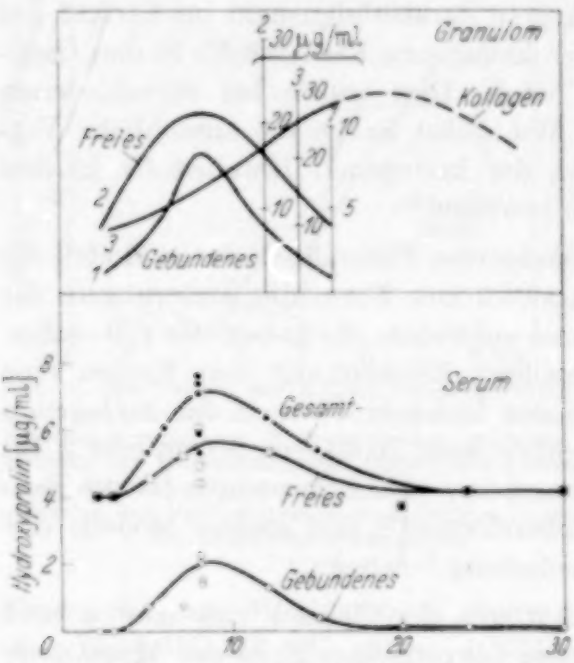


Abb. 5. Änderungen des Niveaus des freien Hydroxyprolins, des gebundenen ultrafiltrabilen und des gesamten ultrafiltrabilen Hydroxyprolins im Meerschweinchenserum im Verlaufe der Entwicklung des Carragheenin-Granuloms. Auf dem oberen Bild ist der Verlauf der Änderungen derselben Stoffe im Granulomgewebe schematisch veranschaulicht

Bei der Heilung einer Schnittwunde (Fraktur) bildeten sich in der 3. Phase übermäßige Kollagenmassen (hypertrophischer Callus), die sich ohne Rücksicht auf die architektonisch-morphologischen Eigenheiten des betroffenen Gewebes anlegten. Im vierten Zeitabschnitt kommt es zur *Orientierung der Fasern* in der Richtung der Wirkung des Ziehens-Drükkens. Der *Überschuß an Kollagen wird resorbiert* und schließlich entstehen auch unerwünschte *Kontraktionen der Narben*. Das Carragheenin-Granulom äußerte sich in der 3. Phase in ein überwiegend fibröses Gebilde mit einem minimalen Gehalt an Zellen und Grundsubstanz. Im Verlaufe der Entwicklung des Granuloms ist das deponierte Carragheenin allmählich resorbiert worden. Gleichzeitig wird auch das Kollagen des fibrösen Gewebes des Granuloms abgebaut, bis schließlich nach ungefähr 6—8 Wochen im Unterhautgewebe keine Spur von einer fibrösen Entzündung zu finden ist. Bei der Entwicklung eines silikotischen Granuloms erreichte diese in der 3. Entwicklungsphase eine Struktur mit typisch konzentrisch angelegten Bindegewebsfasern. In der 4. Phase tritt die Hyalinisierung und eine massive fibröse Umänderung des Lungengewebes ein.

Zusammenfassung

Es wird auf den gesetzmäßigen Verlauf der Reaktionsänderungen des Bindegewebes auf die verschiedensten Reize, die Entzündungen hervorrufen, aufmerksam gemacht. Die Phase der Mobilisation der Zellen, der Anhäufung von Mucopolysacchariden in der grundlegenden Substanz und der Vermehrung von kollagenen Strukturen oder kleinmolekularen Stoffen, die *Hypro* enthalten, ist allen bisher untersuchten Entzündungstypen gemeinsam. Sie erscheint bei biologisch aggressiven Staubarten, aber auch in quantitativ deutlich kleinerem Ausmaße bei inerten Staubarten. Erst in der 4. Phase der abschließenden Anordnung entsteht bei fibroplastischen Staubarten eine weitere fibröse Umwandlung des Gewebes und eine Hyalinisierung der Bindegewebsstrukturen.

Parallel zu den Gewebsänderungen und den Änderungen des Kollagenmetabolismus bei der Entzündung vermehrt sich das ultrafiltrabile Hydroxyprolin im Serum. Die Möglichkeit, diesen Befund zur Frühdiagnose fibröser Erkrankungen auszunützen, wird weiter erforscht.

Literatur

[1] Abt, A. F., S. v. Schuching and J. H. Roe: Connective tissue studies. III. Ascorbic acid, collagen and hexosamine distribution and histology of connective tissue in scars produced in guinea pigs on various vitamin C dietary levels following wounding by abdominal incision. J. Nutr. **70**, 427 (1960).

[2] Collet, A., et H. Daniel-Moussard: Etude biochimique du granulome á silice expérimental, Staublungenerkrankungen, Bd. 3, S. 347. 1958.

[3] Čmuchalová, B., u. M. Chvapil: Studium časných fází tvorby kolagenu (Study of early phases of collagen formation.) Čsl. Fysiol. **10**, 233 (1961).

[4] Chvapil, M., and B. Čmuchalová: Biological significance of peptide containing hydroxyproline during the development of carrageenin granuloma. Nature (Lond.) **186**, 4727 (1960).

[5] — E. Holečková u. B. Čmuchalová: Biosyntéza kolagenu v tkáňových kulturách plicních fibroblastů (Biosynthesis of collagen in tissue cultures of lung fibroblasts). Pracov. Lék. **13**, 121 (1961).

[6] — Studies in fibroplasia IX. Notes on the mechanism of the effect of cortisone on fibrogenesis. Physiol. Bohemoslov. **7**, 391 (1958).

[7] — Changes in free and bound hydroxyproline during the development of normal and cortisone-treated chick empryos. Physiol. Bohemoslov. **8**, 186 (1959).

[8] — and J. Hurych: Hydroxylation of proline in vitro. Nature (Lond.) **184**, 1145 (1959).

[9] Gould, B. S., G. Manner, H. M. Goldmann and J. M. Stolman: Some aspects of collagen formation. Ann. N.Y. Acad. Sci. **85**, 385 (1960).

[10] — Biosynthesis of collagen. III. The direct action of ascorbic acid on hydroxyproline and collagen formation in substanceous polyvinyl sponge implants in guinea pigs. J. biol. Chem. **232**, 637 (1958).

[11] Houck, J. C., and R. A. Jacob: Some chemical aspects of inflammation. Amer. Surg. **25**, 344 (1959).

[12] Hunt, A. H.: The role of vitamine C deficiency in wound healthing. Brit. J. Surg. **28**, 436 (1941).

[13] — Wound healing. Proc. roy. Soc. Med. **53**, 41 (1959).

[14] Kamitani, J.: Content of free hydroxyproline in the blood of pregnant women. Osaka Daikagu Igaku Fasshi **11**, 2895 (1959).

[15] Kivirikko, K. I., and M. Liesmaa: Effect of cortisone and age on the hydroxyproline and proline concentrations of blood and urine in the rat. Acta endocr. (Kbh.) **27**, 441 (1958).

[16] Kobrle, V., u. M. Chvapil: Veränderungen von Kollageneiweißstoffen im Verlaufe des Alterns und bei der experimentellen Silikose. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **16**, 526 (1958).

[17] — — Isolation of peptides containing hydroxyproline from animal tissues. Nature (Lond.) **190**, 909 (1961).

[18] — — Changes in ultrafiltrable and collagen-bound hydroxyproline in different organs during aging. Experientia (im Druck).

[19] Marasas, L. W., and J. S. Harington: Some oxidative and hydroxylative actions of quartz: their possible relationship to the development of silicosis. Nature (Lond.) **188**, 1173 (1960).

[20] Policard, A., A. Collet et S. Prégermain: Etude au microscope électronique de l'évolution de la population cellulaire dans les lésions pulmonaires silicotiques expérimentales. Presse méd. **67**, 579 (1959).

[21] Popper, H., F. Schaffner, F. Hutterer, F. Paronetto and T. Barka: Parenchymal fibrogenesis: the liver. Ann. N.Y. Acad. Sci. **86**, 1075 (1960).

[22] Robertson, W. v. B., and B. Schwarz: Ascorbic acid and the formation of collagen. J. biol. Chem. **201**, 689 (1953).

[23] Williams, G.: A histological study of the connective tissue reaction to carrageenin. J. Path. Bact. **73**, 557 (1957).

Dr. M. Chvapil, Praha II (CSSR), Karlovo nám. 33

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 565—580 (1961)

Aus der Prosektur des Städt. Krankenhauses Pforzheim (Leiter: Dr. H. Tesseraux) und der Medizinischen Forschungsanstalt der Max Planck-Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Silikoseforschung, Göttingen (Leiter: Prof. Dr. K. Thomas)

Über Silikose und Silikotuberkulose bei Feingießern*

Von

H. Tesseraux, Pforzheim, **H. J. Einbrodt** und **J. Fitzek**, Göttingen

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. Juni 1961)

1887 hat Peterson als erster autoptisch bei einem Gießereiarbeiter eine Staublungenerkrankung festgestellt und auf die Gefahr einer solchen in Gießereien hingewiesen. Seit 1923 sind entsprechende klinische Befunde von zahlreichen Autoren in Belgien, Dänemark, Deutschland, England, Frankreich, Italien, Japan, Österreich, Schweden, in der Schweiz und in den USA mitgeteilt worden (s. Worth und Schiller). Eine Erkrankung in den Gießereien ist aber nicht sehr häufig, sie tritt im allgemeinen erst nach einer langen Expositionszeit, nach 20—40 Jahren (Obrist, Rüttner) und dann nur leicht auf (Dewailly, Obrist, Kelley und Hall). Bei der Beschäftigung als Gußputzer (Brandt), insbesondere bei *Fein*putzern in *Stahl*gießereien (Landau), kann sie jedoch sehr schwer werden (Arbeiter am Sandstrahlgebläse sind am stärksten gefährdet, scheiden aber bei unseren Betrachtungen aus). Die Häufigkeit einer Zusatztuberkulose wird von den verschiedenen Autoren verschieden hoch angegeben (Vigliani u. Mitarb. 1%, Obrist 23%, McConnell u. Fehnel die Mehrzahl). Abgesehen von Zufallsbefunden bei Sektionen (Rüttner, Sternberg) sind auch durch die Pneumokoniose bedingte Todesfälle beschrieben worden (Landau, Obrist, Rüttner, Uhlinger).

Die Gießer(ei)-Staublunge ist eine Anthrakosilikose und als solche keine für die Gießer charakteristische Pneumokoniose.

1946 hat Uhlinger eine besondere Form der Staublungenkrankheit im Gegensatz zu den reinen Silikosen, den Silikatosen, der Lungenanthrakose und den Metallpneumokoniosen aufgestellt und als Mischstaubkoniosen bezeichnet. Unter diesen wird „eine Pneumokoniose mit überwiegender Speicherung siliciumfreier oder siliciumarmer Staubgemische" verstanden; als Beispiele werden die Staublungen der Kohlenbergarbeiter und die der Gießer, Gußputzer und Ofenarbeiter in Gießereien angeführt. Das makroskopische Bild dieser Mischstaubpneumokoniosen, bei denen eine kleinknotig-disseminierte Form, eine solche mit großknotigen Ballungen und Kavernen und eine diffuse Form unterschieden werden, wird beherrscht von der intensiv blauschwarzen, durch Kohle und Eisen bedingten Farbe der Staubgranulome. Für das histologische Bild wird eine schachbrettartige Verschachtelung von staub- und kernarmen, aus parallel gebündelten, verquollenen oder auch zerfallenden kollagenen Fasern bestehenden Narbenzügen und kohlenreichen Histiocytenfeldern angegeben.

Der Gießereistaub besteht im allgemeinen aus Kohle, Ruß, Eisenoxyden, Graphit, Formsand (meist Quarz-, mitunter Zementsand), Formpuder und/oder

* Herrn Prof. Dr. di Biasi zu seinem 65. Geburtstag gewidmet.

Talkum (Magnesiumsilikat). Als wesentlicher, „silikogener" (besser fibroplastischer) Staub wird (von Beintker und Jötten, Komissaruk, Rüttner, Tara u. Mitarb.) der Form*sand* (Korngröße 0,01—0,8 μ) angesehen, der auf dem Boden leicht eintrocknet und dann als Staub aufgewirbelt wird. Obrist gibt an, daß das Manipulieren mit dem „Quarzsäckchen"[1], sowie das übliche Abblasen des Quarzstaubes von den Formen, die Hauptschuld an der Erkrankung tragen möge. Der Gehalt des Formsandes an freier Kieselsäure wird verschieden hoch angegeben, von Hamlin und Weber mit 1,5—16,3%, von Gessner mit 10—20%, von Obrist mit 50—60%, von Collis und Komissaruk mit 79%, von Osann mit 79—95% und von Landau und von Tara u. Mitarb. mit 90—95%.

Die einzelnen Spezialarbeiter (Former, Gießer, Kernmacher, Gießereihilfsarbeiter, Sandmacher, Ofenarbeiter und Gußputzer) sind verschieden stark gefährtet, wobei jedoch zu bemerken ist, daß die gleichen Arbeiten oft von verschiedenen Arbeitern verlangt werden (Obrist, Rüttner).

Während also das Vorkommen von Pneumokoniosen in *Groß*gießereien bekannt ist, ist über ein solches in *Fein*gießereien nur in einem einzigen Fall berichtet worden:

Holtzmann stellte (1939) bei einem Feingießer, der 15 Jahre in der Pforzheimer Schmuckindustrie tätig war, röntgenologisch eine Silikose 2. Grades fest und beschuldigte den verwendeten Form*puder*[2] als ursächliches Moment.

Abraham hatte (1932) über eine klinisch gutartig verlaufene Silikose (röntgenologisch infraclaviculär, nicht größer als ein Schrotkorn sich darstellende Fleckschatten) bei drei (20, 30 und 40 Jahre alten, seit $3^1/_2$, 4 und 21 Jahren tätigen) Arbeitern in einer chemischen Fabrik berichtet, in welcher zwei verschiedenartige Form*puder* hergestellt wurden, ein ungefährlicher („kalkenthaltender")[3] und ein gefährlicher („tonenthaltender")[4] Puder.

So ist es wohl gerechtfertigt, über zwei tödlich verlaufene Fälle (J und D) von Feingießerpneumokoniosen, darunter über einen eigenen, auch chemisch untersuchten Fall zu berichten.

Zuvor seien jedoch die Arbeitsgänge in Pforzheimer Feingießereien dargestellt:

Es handelt sich meist um kleine Betriebe mit zwei bis fünf, selten über zehn Mann, welche meist nur in einem einzigen, allerdings hellen Raum arbeiten (die Maße der Gießereiwerkstätte, in welchem unser Patient D arbeitete, betrugen $4{,}5 \times 5{,}4 \times 3{,}0$ m). Der Arbeitsvorgang ist folgender: Als Modelle dienen Originalschmuckstücke (Ringe, Nadeln, Broschen, Armreife, Besteckteile u. dgl.); diese werden in einem „Unterkasten" (lichte Weite $29{,}5 \times 12{,}5 \times 8$ cm) mit feuchtem, braunen Formsand[5] auf Arbeitstischen im Stehen eingeformt (die vorrätige Sandmenge betrug etwa 1,0 m³). Steiger und Trichter werden eingesetzt und alles wird

[1] Gemeint ist wohl der Beutel, welcher den Formpuder enthält (s. weiter unten).

[2] Zusammensetzung: SiO_2 0,52%, $Fe_2O_3 + Al_2O_3$ 0,67%, Ca_2CO_3 98,81%.

[3] Zusammensetzung: Quarz 0,87%, Feldspat 0,43%, lösl. SiO_2 1,29%.

[4] Zusammensetzung: Quarz 31,17%, Feldspat 50,4% und lösl. SiO_2 1,79%, Korngröße 0,75 μ.

[5] Chemische Analyse s. S. 573.

mit Form*puder*[1], welcher in Leinensäckchen enthalten ist (jährlicher Verbrauch des Betriebes 2—3 Sack zu je 50 kg), eingestäubt, um ein Haften des Gußmaterials an den Modellen zu verhindern; der Überschuß wird mit dem Mund weggeblasen. Vorgänge, bei welchen insbesondere bei Unachtsamkeit der im gleichen Raum tätigen Arbeiter, mächtige Staubwolken resultieren. Die Formkästen werden unter einer besonderen Haube über einem mit alten Lumpen und Öl gespeisten Feuer „abgeflammt", über Nacht in einen Trockenofen — Temperatur 900—1000° — gebracht (hierbei wird der Formpuder „ausgebrannt"), tags darauf, nachdem die Formen mit kleinen Lanzetten angeschnitten, mit den Steigern verbunden worden sind und der losgelöste Formsand abgeblasen wurde, zusammengesetzt („Einpacken" der Formen), so daß der Guß stattfinden kann. Beim „Auspacken" der Kasten und der Entfernung der gegossenen Stücke entwickelt sich wenig Staub. Sodann wird der Guß mit einer Bürste (seit 1 Jahr — also erst nach dem Tode des D. — in einem kleinen Nebenraum unter einem Abzug) geputzt. Beim „Ausschlagen" der Formkästen besteht stärkste Staubentwicklung (trockener, gebrannter Formsand!).

Beim Guß wird vorwiegend in Koksöfen geschmolzenes Silber, sehr selten Gold manchmal auch Bronze, früher auch Messing verwendet (dabei sehr starke Dampf- und Rauchentwicklung, die gelegentlich zum „Gießfieber" führte). Schmuckstücke aus Bronze wurden mitunter versilbert.

Fall 1[2]. J., geb. 21. 10. 1900, war seit 1916, nach anderen Aktenangaben erst, seit 1924 in der Pforzheimer Schmuckindustrie als Feingießer tätig. 1938, d. i. 22 bzw. 14 Jahre nach Beginn seiner Tätigkeit, wird eine Staublungenerkrankung 2. Grades festgestellt. Danach 2 Jahre Feldhüter. Von 1940 bis 1944 „Heimgießer". 1945 beim Volkssturm, dann bis Januar 1948 in französischer Gefangenschaft. Vom Sommer 1948 bis März 1949 wieder als Former und Feingießer (von unechten Schmucksachen) tätig. 1949, d. i. 30 bzw. 22 Jahre nach Beginn seiner Tätigkeit als Feingießer, Staublungenerkrankung 3. Grades und Invalidisierung. Der staatliche Gewerbearzt empfiehlt, in Pforzheim Röntgenreihenuntersuchungen von Feingießern durchzuführen. In mehreren Gutachten wird die Frage nach der Zusammensetzung des verwendeten Form*puders* (täglicher Verbrauch etwa 100 g) gestellt. Nach dem zweiten Weltkrieg soll es sich hierbei um „Agrisin"[3] gehandelt haben; die Herstellerfirma wehrt sich energisch gegen die Meinung, daß der Puder schädlich

[1] Vor dem Kriege wurde Formpuder der Firma Brabant aus dem heutigen Ost-Berlin bezogen (Zusammensetzung s. S. 573). In anderen Feingießereien Pforzheims und Umgebung soll bis in die Kriegsjahre *Emol*-Puder (der Firma Bregenzer, Stuttgart-Cannstatt) verwendet worden sein, zu welchem die Herstellerfirma die Grundstoffe aus Berlin bezog. Die Berliner Firma soll jedoch ihre Lieferungen 1941/42 eingestellt haben; trotzdem haben die Vorräte noch bis 1948 ausgereicht (eine chemische Analyse ergab: Fe_2O_3 0,63% und SiO_2 0,67%). Nach 1948 wurde *Agrisin*-Puder und zwar entweder als gelber, meist aber als grauer Puder verwendet: der Quarzgehalt des ersteren betrug 1,1%, der des grauen Puders 0,2% (Analyse der Chemischen Landesuntersuchungsanstalt Stuttgart); eine Analyse des im Betriebe des D. verwendeten Puders in Göttingen ergab 1% Quarz (s. S. 573).

[2] Die Angaben, die uns erst gelegentlich der Erstattung eines Gutachtens über den anschließend mitgeteilten, von uns beobachteten und untersuchten Fall D zur Kenntnis gelangten, erfolgen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. R. Böhmig, Direktor des Pathologisch-Bakteriologischen Instituts der Städt. Krankenanstalten Karlsruhe.

[3] Siehe Fußnote 1.

sei, sie habe Hunderte von Tonnen im In- und Ausland verkauft und bisher von keiner Seite eine Mitteilung erhalten, daß Staublungenerkrankungen aufgetreten seien, vielmehr sei der Puder immer wieder angefordert worden. Schließlich wird von der Firma vermerkt, daß der Formpuder keine freie Kieselsäure enthalte. Sechs Jahre nach der Invalidisierung, 39 bzw. 31 Jahre nach Beginn seiner insgesamt 27 oder 19 Jahre währenden Tätigkeit als Feingießer, tödlicher Ausgang.

Die *Leichenöffnung* (Prof. Dr. Böhmig) ergab eine besonders schwere Silikose, im einzelnen folgendes:

Schwere und ausgebreitete Anthrako-Silikose beider Lungen (mit bis kinderfaustgroßen, zusammengeflossenen Silikose-Abschnitten in beiden Oberlappen und dichtstehenden linsen- bis erbsengroßen Silikoseknoten in den Untergeschoßen beider Oberlappen und vereinzelten Silikoseherden auch in den Spitzenabschnitten beider Unterlappen). Hochgradiges Emphysem der Lungen. Alte, flächenhafte, teilweise schwartige Pleuraverwachsungen. Schwerste chronische Bronchitis, hochgradige, schleimig-eitrige Tracheobronchitis. Beträchtliche Silikose der tracheobronchialen Lymphknoten. Mäßige Hypertrophie der rechten, geringfügige Hypertrophie der linken Herzkammerwand (Herzgewicht 470 g). Starke Dilatation der Herzhöhlen, besonders des rechten Vorhofes. Geringe Sklerose der Aorta und der rechten Kranzarterie. Hochgradige, venöse Stauung von Leber, Milz und Nieren; Stauungskatarrh des Magens; geringe Fußknöchelödeme. Hypostase in beiden Lungenunterlappen. Struma colloides. Starke allgemeine Abmagerung.

Fall 2. D., geb. 4. 1. 1904, war seit 1918/19 bis 1927 in verschiedenen Goldwarenbetrieben, 1924 vorübergehend auch in einer Großgießerei, als Feingießer von 1927 bis 1940 (13 Jahre) in eigenem Betrieb tätig. Vom 20. 6. 40 bis 1945 Kriegsdienst (Kraftfahrer), darunter $^1/_2$ Jahr in englischer Gefangenschaft, danach wieder in der eigenen Gießerei. Vom 10. 7.—26. 9. 50 war D. arbeitsunfähig wegen „Angina, Kreislaufbeschwerden", vom 14. 3.—30. 4. 53 wegen „Pneumonie", vom 27. 6.—24. 8. 53 wegen „Neuritis" und am 14. 4. 56 wegen „Herzschaden". Versichert war D. erst ab 16. 10. 54. Seit Januar 1958, d.i. 31 Jahre nach dem Beginn seiner Tätigkeit als Feingießer, zunehmende Atembeschwerden, gelegentlich Husten und Auswurf, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Im Mai 1958 röntgenologische Untersuchung und ärztliche Anzeige einer Berufskrankheit: Staublunge (Silikose), fragliche Tuberkulose. Mitte Dezember 1958 ambulante Untersuchung im Tuberkulose-Krankenhaus Heidelberg-Rohrbach; eingeschränkter Ernährungszustand, BKS 16/38 mm n.W., im Auswurf keine Tuberkelbakterien, Vitalkapazität der Lungen 2920 cm³ = 73% des Sollwertes, röntgenologischer Befund[1] wie im Mai 1958 (Abb. 1):

„... Die Trachea ist deutlich nach rechts verzogen. Über beiden Lungenober- und -mittelfeldern finden sich ausgedehnte, zum Teil dicht stehende, teilweise auch konfluierende, zeimlich harte Fleckschatten. In Projektion zur 8. Rippe hinten beiderseits lateral sind Ballungen zu erkennen in Kleinapfelgröße. Im Bereich der linksseitigen Ballungen sind zentrale Aufhellungen angedeutet. Der Hilus ist biederseits stark vergröbert, der linke Hilus nach oben gerafft. Beide Lungenunterfelder erscheinen vermehrt lufthaltig.

... Schichtaufnahmen beider Lungen zeigen in allen Schichttiefen die ausgedehnten, mehrfach konfluierenden Fleckschatten mit einer dünnwandigen Ringschattenbildung im Bereich der linken Lungenspitze, in Schichttiefe 17 cm im linken Mittelfeld lateral sind im Bereich der kleinapfelgroßen Ballungen, die narbig in die Umgebung ausstrahlen, zentral kleinere Aufhellungen zu erkennen".

[1] Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Gaubatz.

Es wurde eine nach Ziff. 27a der 5. Verordnung der Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten entschädigungspflichtige Silikose angenommen.

Ende Dezember 1958 Erkrankung mit Halsschmerzen („Halsabscessen"), seitdem bettlägerig, Gewichtsabnahme von etwa 55 Pund. Am 1. 4. 59 Aufnahme in das Krankenhaus St. Trudpert, Pforzheim: dort wurden eine doppelseitige

Abb. 1. Röntgenaufnahme vom 17. 12. 58. (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. GAUBATZ, Direktor des Tuberkulose-Krankenhauses, Heidelberg-Rohrbach

Silikotuberkulose mit Tuberkelbakterien im Auswurf und eine sekundäre Herzinsuffizienz festgestellt. Nach wenigen Tagen Verlegung auf die Tuberkulose-Station Georgshöhe des Städt. Krankenhauses Pforzheim. Hier wurden abermals Tuberkelbakterien im Auswurf, eine „Thrombophlebitis" am linken Unterschenkel und eine BKS von 52/92 mm n.W. festgestellt. Am 16. 4. 59 ist D. verstorben.

Die *Sektion* (SN 61/59) ergab folgendes: Schiefergraue Induration in beiden Lungenoberlappen. Zwei tuberkulöse Kreideherde der rechten Lunge. Acinös-nodöse Tuberkulose sämtlicher Lungenlappen. Einige bis walnußgroße, anthrakosilikotische und tuberkulös-fibrotische (siliko-tuberkulöse) Indurationen in beiden Lungen. Lungenemphysem. Pneumothorax links. Verdrängung des Mediastinums nach rechts. Blutfülle in Leber, Nieren und Milz. Bräunlicher Pleuraerguß beiderseits (links 200, rechts 300 cm^3). Derbe, strangförmige und flächenhafte Brustfellverwachsungen links. Alte Brustfellverwachsungen rechts. Cartilaginäre Pleuraschwielen links und auf dem Zwerchfell beiderseits. Siderose der Lungenhiluslymphknoten. Je ein tuberkulöses Schleimhautgeschwür im Blind- und Querdarm. Peritonealtuberkulose. Haselnußgroßer Konglomerattuberkel in der Brücke.

Mikroskopisch Miliartuberkel in Lungenhiluslymphknoten, in der Milz und in der Leber. Beträchtliche Siderose der Lungenwurzellymphknoten. Milzvergrößerung

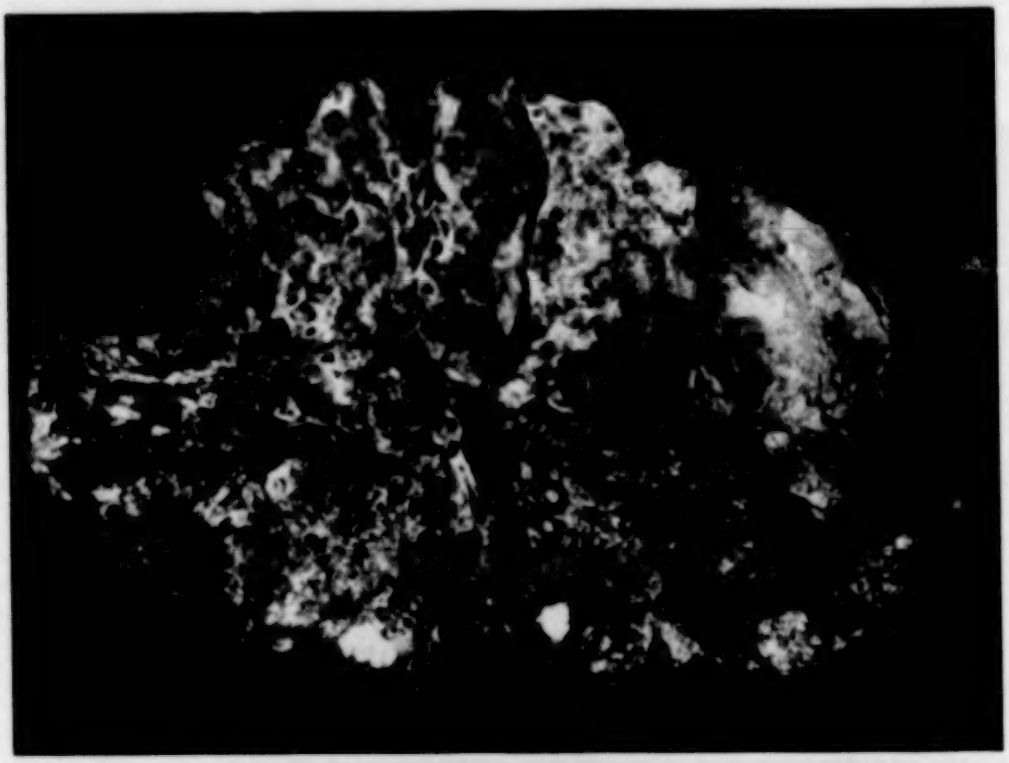


Abb. 3. Rechte Lunge

Abb. 2. Linke Lunge

(390 g). Thrombose der linken Schenkelvene und linken V. ilica externa. Ödem der Schleimhaut des Rachenringes, des Hypopharynx und der wahren und falschen

Stimmbänder (keine Kehlkopftuberkulose). Eingeschränkter Ernährungszustand. Zum Teil geschwürige Atherosklerose der Aorta. Coronarsklerose. Knotiger Kolloidkropf (80 g).

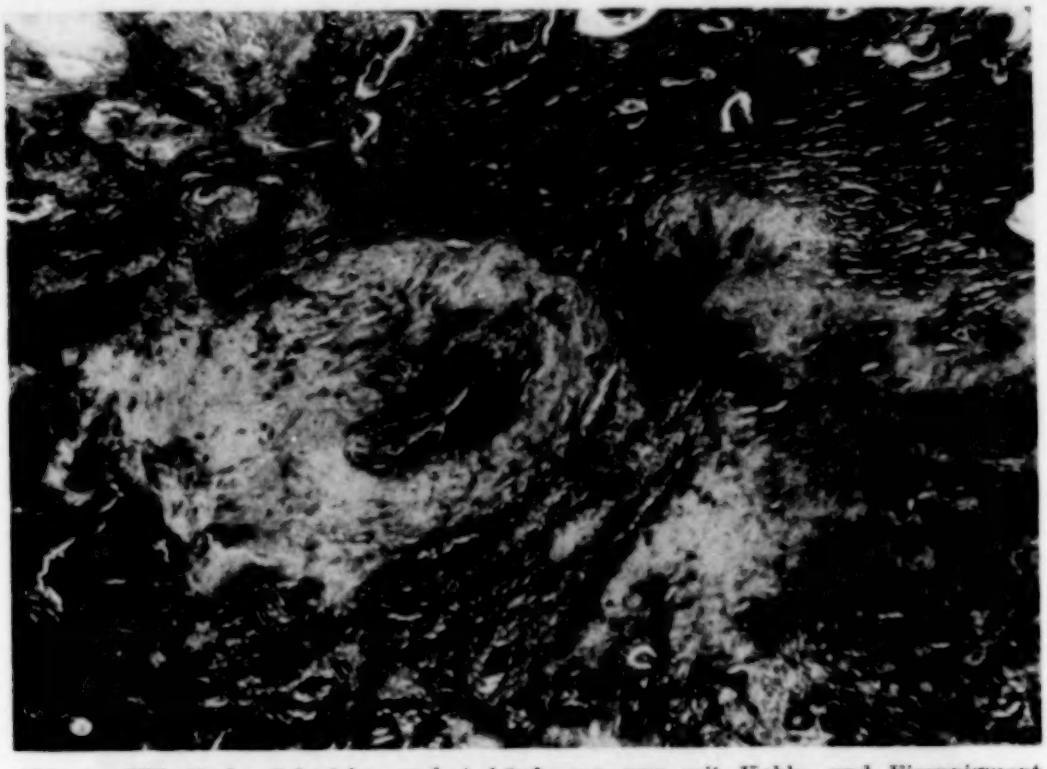


Abb. 4. Silikotische Schwielen und Anhäufungen von mit Kohle- und Eisenpigment beladenen Histiocyten

Abb. 5. Anthrako-sidero-silikotische Schwielenfelder mit Spaltbildungen

Beschreibung der Lungen: Im Bereich des linken Lungenoberlappens finden sich derbe, strangförmige Brustfellverwachsungen. Im Bereich der Achsellinie zeigt das Rippenfell links einige landkartenförmige, zuckergußartige Verdickungen. Die rechte und die linke Zwerchfellhälfte sind jeweils in handtellergroßen Bezirken ebenfalls zuckergußartig verdickt. Beide Lungen sind durchsetzt von massenhaft stecknadelkopf- bis mohnkorngroßen, grauweißlichen, traubenförmig angeordneten Knötchen und besonders an den Rändern gebläht. In der linken Lunge finden

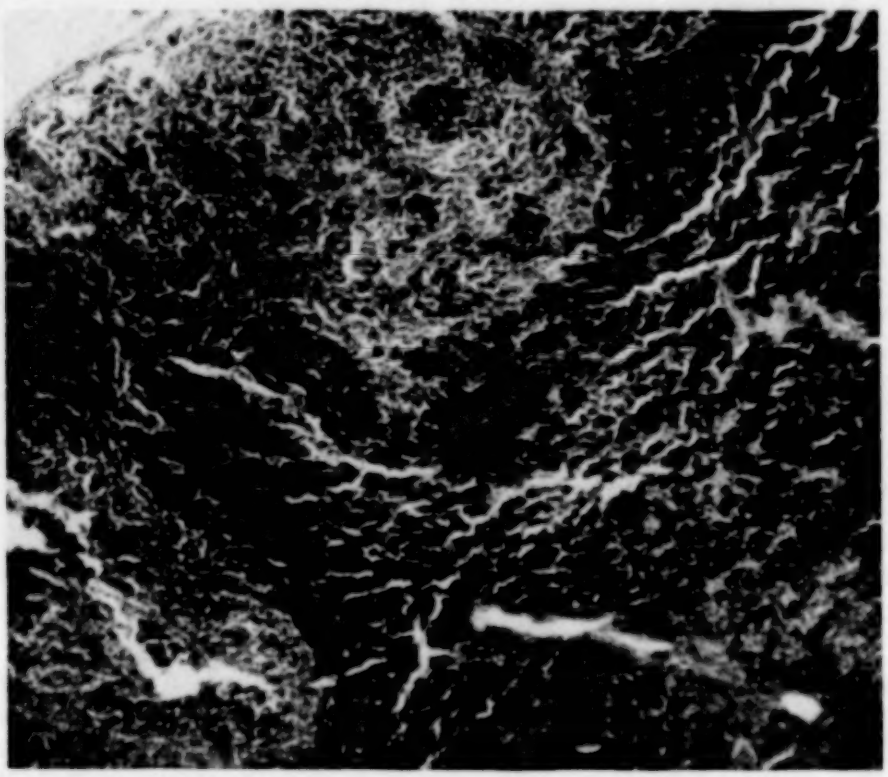


Abb. 6. Mediastinaler Lymphknoten. Rechts siderotisches Feld (Turnbullblau-Reaktion)

sich zwei fast walnußgroße, schiefergraue, kautschukartige Knoten (Abb. 2), in der rechten Lunge subpleural zwei haselnußkerngroße tuberkulöse Kreideherde (Abb. 3). Beide Lungenoberlappen sind weitgehend schiefergrau narbig umgewandelt. Die Lymphknoten der Lungenwurzeln sind schwärzlich, bis dattelgroß, aber im allgemeinen weich und zeigen nur vereinzelte, kleine, bis über pfefferkorngroße, grauweißliche Flecken.

Die mikroskopische Untersuchung der Leichenorgane (H 1481/59) ergab:

1. Lungen. Wechselnd stark mit Ruß beladene, knotige Schwielenbildungen und zum Teil atelektatische, zum Teil indurierte Felder mit massenhaft mit Kohle- und Eisenpigment beladenen Histiocyten (Abb. 4 und 5). Eiseninkrustation elastischer Fasern. Riesenzellhaltige Epitheloidzell- und auch verkäste Konglomerattuberkel, letztere zum Teil mit bindegewebiger Abkapselung.

2. Lungenhiluslymphknoten. Anthrakose, beträchtliche Siderose (Abb. 6), vereinzelte Epitheloidzelltuberkel, zum Teil in fibröser Umwandlung. Keine Silikose.

3. Milz. Hochgradige Hyperämie der roten Pulpa. Vereinzelte Epitheloidzelltuberkel. Infektiöse Splenitis.

4. Leber. Vereinzelte riesenzellhaltige Epitheloidzelltuberkel.

5. Brücke. Verkäster Konglomerattuberkel.

Die chemischen Analysen der verwendeten Industriestäube ergaben:

I. Der graue Formpuder *Agrisin.*

45,30% Glühverlust (davon 37,90% CO_2)
51,70% CaO
1,00% SiO_2
0,50% Al_2O_3
0,70% Fe_2O_3

99,20%

Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte dieser Formpuder als Calcium-Carbonat (Calcit) mit geringen Verunreinigungen ausgemacht werden, er lag in der Korngröße von 1,5—3,0 μ vor. 1—2% aller Teilchen wurde als Quarz um 3 μ bestimmt.

Dieser Formpuder kann selbst bei hoher Arbeitsplatzkonzentration als ungefährlich bezeichnet werden.

II. Form*puder* (der inzwischen liquidierten Firma Brabant aus Berlin-Ost).

44,15% Glühverlust
0,67% SiO
0,63% Fe_2O_3

Mikroskopisch wurde ebenfalls vorwiegend Calcit festgestellt. Auch dieser Staub kann als schädigendes Agens außer Betracht bleiben.

III. Form*sand.* Hiervon wird durch Schlämmen ein Anteil bis zu etwa 10 μ abgetrennt (noch größere Staubteilchen kommen kaum schwebend vor). Die chemische Analyse der Teilchen unter 10 μ ergab:

17,80% Glühverlust (davon 13,2% CO_2)
49,40% SiO_2
8,40% Al_2O_3
4,00% Fe_2O_3
16,50% CaO
2,00% MgO

98,10%

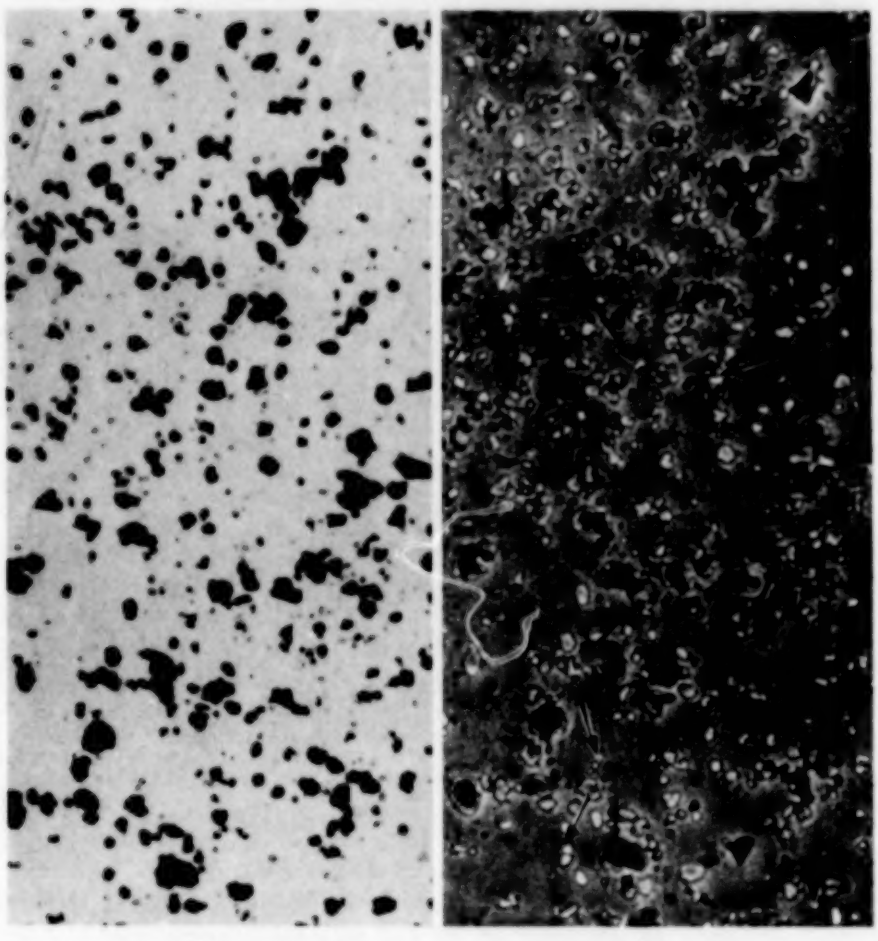
Dieser Puder wurde ebenfalls phasenkontrastmikroskopisch mit der Farbimmersionsmethode (Crossmon, Thaer, Einbrodt 1955) untersucht. Neben rund 20 T-% Quarz fanden sich etwa 10 T-% Sericite (Muskowit, Biotit).

Die chemische und mineralogische Beschaffenheit sowie die Korngrößenzusammensetzung dieses Formsandes kann bei längerer Einatmung zu Lungenveränderungen im Sinne einer Silikose führen.

IV. Nachdem die arbeitsanamnestisch in Fage kommenden Stäube untersucht worden waren, wurde aus den *Lungen*, aufgeteilt in Schwielengewebe und Restgewebe und Lymphknoten, der Staub durch Formamidaufschluß (Thomas und Stegemann, Einbrodt 1958) verlustlos und unverändert zurückgewonnen. Die

Gewebeanteile wurden vorher über Aceton und Äther entwässert, entfettet und anschließend im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das Trockengewicht betrug:

Schwielengewebe	93,7 g
Restgewebe	161,2 g
Lymphknoten	4,4 g
insgesamt	259,3 g



a b

Abb. 7a u. b. Formamidisolierter Lungenstaub aus den silikotischen Schwielen. Vergr.: 290fach. a Hellfeld, „optisch leer" nach Timm. b Phasenkontrast, eingebettet in Kunstharzmischung $n_D = 1{,}553$ (→ = Quarz)

Das trockene Gewebe wurde mit Formamid bei 137° C im Tantalgefäß aufgeschlossen, bis phasenkontrastmikroskopisch keine Gewebebestandteile mehr zu erkennen waren. Der isolierte Staub wurde dann abzentrifugiert und mit frischem, kalten Formamid ausgewaschen, dieses mit dest. Wasser, Wasser mit Methanol, Methanol mit Chloroform, Chloroform mit Chloroform/Hexan (2:3) und dieses mit Hexan verdrängt. Das Trockengewicht der isolierten Stäube betrug

Schwielengewebe	1,60 g	= 1,7% des staubfreien Trockengewebes
Restgewebe	3,60 g	= 2,3% des staubfreien Trockengewebes
Lymphknoten	0,25 g	= 6,0% des staubfreien Trockengewebes

Insgesamt waren demnach 5,45 g Staub in beiden Lungen und Lymphknoten abgelagert worden, das sind 2,1% des gesamten staubfreien Trockengewichtes.

Analyse der einzelnen Staubproben (STEGEMANN und FITZEK, FITZEK und STEGEMANN).

Schwielengewebe:

63,00%	Glühverlust
16,75%	SiO_2
6,80%	Al_2O_3
2,90%	Fe_2O_3
0,25%	TiO_2
1,90%	CaO
0,30%	MgO
3,75%	P_2O_5
95,65%	

Bringt man den Glühverlust, der in der Hauptsache durch zusätzlich eingeatmete Kohle oder Ruß bedingt ist, in Abzug, so ergibt sich ein Gesamt-SiO_2-Gehalt von 48,60%. Der Kieselsäuregehalt liegt demnach ähnlich wie im Formsand (III).

Bei einem Verhältnis von $Al_2O_3 : SiO_2 = 1 : 1{,}18$ im Kaolinit und Glimmer errechnet sich nach Abzug des Glühverlustes ein Gehalt an freiem SiO_2

48,60%	Gesamt-SiO_2
—23,30%	an Al gebundenes SiO_2
25,30%	freies SiO_2

Es sind demnach aus den verschwielten Anteilen der Lungen rund 135 mg freies SiO_2 isoliert worden.

Die röntgenkristallographische Untersuchung ergab 4,5% Quarz des nicht entkohlten Lungenstaubes aus dem Schwielengewebe.

Die mikroskopische Korngrößenbestimmung und die Quarzbestimmung mit der Farbimmersionsmethode des Staubes aus dem Schwielengewebe ergaben, daß der Quarz hauptsächlich in den kleinen Korngrößen unter 5 μ vorhanden war (Abb. 7a und b).

Es wurden außerdem Ag und Au in Spuren nachgewiesen[1].

[1] J. ARNOLD berichtete (1890) über den Nachweis von Ag und Au in den Lungen (zusammen 1,6—28,5 mg), in der Leber, Milz, Nieren, bronchialen und mesenterialen Lymphknoten bei zehn (21—68 Jahre alten, 6—47 Jahre lang berufstätigen) Goldarbeitern der Pforzheimer Schmuckindustrie. Mit einer Ausnahme zeigten die *bronchialen Lymphknoten* prozentual nicht nur den größten Gehalt an den genannten Edelmetallen, sondern dieser war in acht Fällen größer, ja zuweilen beträchtlich größer als der beider Lungen zusammen, in neun Fällen größer als der von Leber und Milz zusammen und in fünf Fällen größer als der von Lungen, Leber und Milz zusammen (vorwiegender Abtransport auf dem Lymphwege). Über das Vorkommen von Ag (und anderen Spurenelementen) in Gallen- und Harnsteinen von nicht in der Schmuckindustrie Beschäftigten s. SCHAIRER.

Die chemische Analyse des Staubes aus dem *nichtverschwielten Lungengewebe* (Restgewebe) ergab:

58,70%	Glühverlust
6,30%	SiO_2
2,85%	Al_2O_3
4,00%	Fe_2O_3
0,10%	TiO_2
9,70%	CaO
1,70%	MgO
14,08%	P_2O_5
97,35%	

Auch hier wurden Ag und Au in Spuren nachgewiesen[1].

Der SiO_2-Gehalt lag um 10% niedriger als im Staub aus dem Schwielengewebe der Lunge. Aus dem Verhältnis Al_2O_3 : SiO_3 läßt sich im Gesamtstaub (Mineral + Kohle) des nicht verschwielten Gewebes ein freier SiO_2-Gehalt von 2,90% (6,03% Gesamt-SiO_2 abzüglich 3,40% Silikat-SiO_2) errechnen. Danach sind in den 3,6 g Lungenstaub aus dem Restgewebe rund 105 mg freies SiO_2 vorhanden gewesen.

Die Korngrößen- und Quarzzusammensetzung ist ähnlich der des Staubes aus dem Schwielengewebe.

Chemische Analyse des Staubes aus den *Lymphknoten:*

36,75%	Glühverlust
27,90%	SiO_2
11,30%	Al_2O_3
8,50%	Fe_2O_3
0,15%	TiO_2
3,40%	CaO
0,40%	MgO
6,75%	P_2O_5
95,15%	

Aus der chemischen Analyse errechnet sich ein freier SiO_2-Gehalt von 14,57% (27,90% Gesamt-SiO_2 abzüglich 13,33% Silikat-SiO_2). Danach sind im Staub rund 36 mg freies SiO_2 vorhanden gewesen.

Die mikroskopische Untersuchung der Korngrößen ergab, daß der Staub aus den Lymphknoten am feinsten war.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund der chemischen Analysen sagen:

Aus beiden Lungen wurden 5,45 g Fremdstaub isoliert. Bei nicht staubexponierten Personen von 55 Jahren wurde dagegen nur etwa 1 g Staub gefunden (Strecker und Einbrodt). Das Ergebnis läßt daher auf eine mittelgradige Staubexposition schließen. In den Lungen wurden post mortem an freiem SiO_2 nachgewiesen:

[1] Siehe Fußnote 1, S. 575.

im Schwielengewebe	135 mg
im Restgewebe	105 mg
in den Lymphknoten	36 mg
insgesamt	276 mg freies SiO_2

Dieser Wert entspricht Mengen, wie wir sie bei leichten und mittelgradigen Silikosen des Ruhrbergbaues nach dem Tode in den Lungen finden (Strecker und Einbrodt, Thomas und Einbrodt). Umgerechnet auf die Expositionszeit ergibt sich darauf eine jährliche Ablagerung in den Lungen von etwa 10 mg freiem SiO_2.

Die mikroskopischen Quarzanalysen entsprachen in vorliegendem Falle ebenfalls denen, wie sie bei leichten Silikosen erhoben werden (Einbrodt). Der Calciumphosphatgehalt im Restgewebe deutet auf beträchtliche endogene Kalkablagerungen.

Auffallend war der relativ hohe Gehalt der Lymphknoten an *Eisen*.

An den chemischen Analysen errechnet, ergaben sich

im Schwielengewebe	46,40 mg Fe_2O_3
im Restgewebe	144,00 mg Fe_2O_3,
in den Lymphknoten	21,25 mg Fe_2O_3

und bezogen auf das Trockengewicht folgende Werte:

Schwielengewebe	50,4 mg/100 g staubfreien Trockengewebes,
Restgewebe	41,4 mg/100 g staubfreien Trockengewebes,
Lymphknoten	512,0 mg/100 g staubfreien Trockengewebes.

Bei Vergleich der Eisenwerte des Aufschlußformamids mit sieben anderen (drei normalen und vier silikotischen) Lungen zeigte sich, daß der im Formamid in Lösung gegangene Fe_2O_3-Gehalt/100 g Lungentrockengewicht des Falles D im Schwielen- und Restgewebe als normal zu bezeichnen ist.

Der als außerordentlich hoch zu bezeichnende Eisengehalt der Lymphknoten entspricht einem raschen Abtransport auf dem Lymphwege[1].

Nach Rechenberger und Schairer bestehen bezüglich der Herkunft des in den Lungen abgelagerten Eisens drei Möglichkeiten: 1. aus eisenhaltigem Staub der Luft, 2. aus dem Hämoglobin von in die Alveolen ausgetretenen Erythrocyten (Stauungslungen) und 3. aus dem Serumeisen (Gerstel)

Nach Uhlinger hat Eisen nur eine chromatische Wirkung; über einen angeblichen Schutzeffekt s. Lauche, Erhardt und Güthert.

Hamlin und Weber berichteten über eine Sidero-Silikotuberkulose bei einem 59jährigen Mann, welcher etwa 28 Jahre im Putzraum einer Manganeisengießerei beschäftigt war; die Analyse des Gießereistaubes ergab 1,5—16,3% (im Mittel 6,2%) freies SiO_2 und 37,4—90,0% (im Mittel 64,3%) Eisenoxyd. Der Formsand zeigte einen Eisengehalt von weniger als 1%.

[1] Siehe Fußnote 1, S. 575.

Gerstel gibt den Fe_2O_3-Gehalt von normalen Lungen Erwachsener mit durchschnittlich 9,34%, den von Staublungen um hundertfach erhöht an. Rechenberger und Schairer fanden in normalen Lungen einen Eisengehalt von 1,8 bis 22,2% (im Durchschnitt 11,7%), in Staublungen jedoch von durchschnittlich 65,8 mg-%.

Alle Autoren weisen auf eine Inkongruenz zwischen chemischen und histologischen Befund (bei Turnbullblau-Reaktion) hin. Nach Scheid wird das Eisen an den Staub, besonders den Kohlenstaub, absorbiert und kann von ihm auch völlig verdeckt werden, so daß es nur nach Veraschung des Schnittes nachweisbar ist.

Zusammenfassung

Es gibt eine gelegentlich zum Tode führende Mischstaublungenerkrankung (Silikose oder Silikotuberkulose) auch bei *Fein*gießern. Es wird über zwei autoptisch untersuchte Fälle berichtet, von denen einer auch eingehend chemisch untersucht wurde. Das schädliche Agens ist nicht der Form*puder*, sondern der Form*sand*.

Literatur

Abraham, A.: Formpuder als Ursache von Staublungenerkrankungen. Klin. Wschr. **1932**, 1110.

Arnold, J.: Die Geschicke des eingeatmeten Metallstaubes. Beitr. path. Anat. **8**, 1 (1890).

Baader, E. W.: Berufskrankheiten, 5. Aufl. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960.

Beintker, E., u. K. W. Jötten: Untersuchungen in Sandstrahlgebläse- und Gußputzbetrieben. Reichsarb.bl. II (N.F.), III. Arbeitsschutz, Nr 10, Beil. 12 (1931).

Brandt, A.: Staublungenerkrankungen (Ber. über die Arbeitsmedizinische Tagg Erfurt 11.—13. 9. 1956). Leipzig 1958, S. 171.

Collis: Zit. nach B. Kommissaruk.

Crossmon, G. C.: Dispersion staining with phase contrast microscope accessories: Microscopic identification of quarz. Science **110**, 237 (1949).

— Determination of free silica by dispersion staining microscopical method. Amer. industr. Hyg. Ass. Quart. **12**, 3 (1951).

Dewailly, P.: La silicose dans les fonderies métallurgiques. Thése de Lille 1945.

Ehrhardt, W., u. H. Güthert: Die Ockerstaublunge. Arbeitsmed. H. 25, 61, 68/69 (1947).

Einbrodt, H. J.: Zur mikroskopischen Identifizierung von Quarz im Lungenstaub. Beitr. Silikose-Forsch. H. 36, 3—18 (1955).

— Der Aufschluß des Gewebes mit Formamid als Methode zur histochemischen Darstellung anorganischer Substanzen mit Beispielen an Schnitten aus silikotischen Lungen. Beitr. Silikose-Forsch. H. 52, 18—54 (1958).

Fitzek, J., u. H. Stegemann: Analyse von Lungenstäuben. II. Trennungsgang und Bestimmung von Eisen, Aluminium, Titan, Kalzium, Magnesium und Phosphat in Staubproben. Beitr. Silikose-Forsch. H. 47, 41—48 (1957).

Gerstel, G.: Systematische Untersuchungen an Staublungen. IV. Teil: Über den Eisengehalt der Lungen von 131 Arbeitern aus Staubbetrieben, zugleich zur Frage der gegenseitigen Beeinflussung der Anteile von Staubgemischen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **10**, 616 (1940).

Gessner, H., I. R. Rüttner u. H. Bühler: Zur Bestimmung des Korngrößenbereiches von silicogenem Staub. Schweiz. med. Wschr. **1949**, 1241, 1258.

Hamlin, L. E.: Sidero-silico-tuberculosis in a foundry employee. Dis. Chest **23**, 81 (1953).

—, and H. J. Weber: Siderosis — a benign pneumoconiosis due to the inhalation of iron dust. Industr. Med. Surg. **19**, 4 (1951).

Holtzmann, F.: Seltenere Form der Silikose. Ärztl. Sachverst.ztg **45**, 129 (1939).

Kelley, I. F., and R. C. Hall: Silicosis in modern foundries. N.Y. St. J. Med. **37**, 478 (1937).

Komissaruk, B.: Pneumokoniose, Tuberkulose und soziale Verhältnisse bei Eisengießern in Wien. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **2**, 123 (1931).

Landau, W.: Über Staublungenerkrankungen bei Putzern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **3**, 412, **4**, 515 (1932).

Lauche, A.: Über die Einwirkung von Kohle- und Steinstaub auf Gewebekulturen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 26. Tagg 1931, S. 107.

McConnell, W. J., and J. W. Fehnel: Health hazards in the foundry industry. J. Industr. Hyg., Baltimore **16**, 227 (1934).

Obrist, E.: Die Gießereisilikose in der Schweiz. Med. Inaug.-Diss. Zürich 1949; Z. Unfallmed. Berufskr. **42**, H. 3 (1949).

Osann, B.: Lehrbuch der Eisen- und Stahlgießerei. Leipzig: Engelmann 1922. Zit. nach Landau.

Peterson: Zit. nach Worth-Schiller.

Rechenberger, I., u. E. Schairer: Über den Eisengehalt der Lungen bei Stauung. Z. ges. exp. Med. **112**, 559 (1943).

Rüttner, I. R.: Über die Silikoanthrakose der Gießer. Vjschr. naturf. Ges. Zürich **95**, 73—98 (1950).

— Die Gießersilikose. Beitr. Silikose-Forsch., Sonderband, Atlas verschiedener Silikoseformen, 71 (1952).

— Die Silikose in der Schweiz 1945—1960. Basel u. New York: S. Karger 1960.

Schairer, E.: Spektrographische Elementaranalysen von menschlichen Konkrementen, vor allem von Gallensteinen aus verschiedenen Ländern und Zeiten. Virchows Arch. path. Anat. **312**, 534 (1944).

Scheid, K. F.: Über exogene und endogene Eisenablagerungen in der Lunge. Beitr. path. Anat. **88**, 224 (1932).

Stegemann, H., u. J. Fitzek: Analyse von Lungenstäuben. I. Die mikroanalytische Bestimmung von Silicium in Quarz- und silikathaltigen Staubproben. Beitr. Silikose-Forsch. H. 31, 31—40 (1954).

Sternberg, M.: Die Staublunge. Med. Klin. **1929**, Nr 50.

Strecker, F. J., u. H. J. Einbrodt: Über die Staubablagerung in der Lunge und den regionalen Lymphknoten. Symposion on Inhaled Particles and Vapours, Oxford 29. 3.—1. 4. 1960.

Tara, S., M. Gaultier et A. Cavigneaux: Les silicoses de la métallurgie en France. Arch. Mal. prof. méd. Paris **10**, 464 (1949).

Thaer, A.: Ein Beitrag zur lichtmikroskopischen Mineralbestimmung in Feinstäuben, insbesondere des Kohlenbergbaues. Staub. H. 38, 555 (1954).

Thomas, K., u. H. J. Einbrodt: Die Begutachtung einer Silikose im formamidisolierten Lungenstaub. Festschr. für D. G. Joachimoglu. Druck der Monotypiasschule, Athen. 1959.

—, u. H. Stegemann: Die Staublungenerkrankungen, Bd. II, Wiss. Forschungsberichte, Naturwiss. Reihe Bd. 63 (1954); Darstellung der Fremdstäube aus Lungen und ihre Eigenschaften. Beitr. Silikose-Forsch. H. 28, 3—30 (1954).

Timm, F.: Zellmikrochemie der Schwermetalle. Habil.-Schrift Leipzig 1932.
Uhlinger, E.: Über Mischstaubpneumokoniosen. Schweiz. Z. Path. **9**, 692 (1946).
— Die pathologische Anatomie und experimentelle Pathologie der Staublungenerkrankungen. v. Bergmann, Frey und Schwiegk, Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/3, Teil II, S. 739. 1956.
Vigliani, E. C., L. Parmeggiani e E. Zanetti: Med. d. Lavoro **39**, 1 (1948). Zit. nach Worth u. Schiller.
Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln: Staufen-Verlag 1954.

Dr. med. H. Tesseraux,
Stadtobermedizinalrat, Pforzheim, Patholog. Abt.
des Städt. Krankenhauses

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band-, Seiten- und Jahreszahl. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereitzuhalten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

KOLLOIDCHEMIE

Von Dr. phil. JOACHIM STAUFF,

apl. Professor für Physikalische Chemie an der Universität Frankfurt a. M.

Mit 294 Abbildungen. VIII, 744 Seiten Gr.-8°. 1960. Ganzleinen DM 69,—

INHALTSÜBERSICHT

Allgemeine Einführung · Physikalische Eigenschaften dispersionsinvariabler Systeme · Bestimmung der Größe, Gestalt und Struktur kolloider Partikeln · Grenzflächenerscheinungen · Elektrische Erscheinungen in kolloiden Systemen · Dispersionsvariable Systeme · Dispersionskolloide · Assoziationskolloide · Makromoleküle und Makroionen · Gele · Anhang · Sachverzeichnis.

AUS DEN BESPRECHUNGEN

„... Die Beschreibung der physikalischen Erscheinungen wird mit der Darstellung der kinetischen Vorgänge, wie der Brownschen Bewegung und der Diffusion, begonnen. Anschließend werden die Sedimentationserscheinungen, die Rotationsbewegungen und das Fließverhalten unter Berücksichtigung der Molekülstruktur diskutiert... Das Buch von STAUFF schließt nicht nur eine seit langem in der deutschen Literatur bestehende empfindliche Lücke, sondern repräsentiert ein anregendes Werk zur kritischen Ein- und Weiterarbeit in die Kolloidchemie. In seiner kritisch anregenden Darstellung und seiner übersichtlichen Anordnung, seinen sorgfältig ausgewählten Abbildungen wird das Buch die ihm gebührende Anerkennung und schnelle Verbreitung finden."

Zeitschrift für Elektrochemie

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany